

042205

519, 388

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
15. Januar 2004 (15.01.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/005294 A2(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D 489/08,
489/02, 489/04, A61K 31/485, A61P 25/04, 25/20(74) Anwalt: GRÜNECKER, KINKELDEY, STOCKMAIR
& SCHWANHÄUSSER; Maximilianstrasse 58 80538
München (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/006866

(22) Internationales Anmeldedatum:
27. Juni 2003 (27.06.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102 29 842.4 3. Juli 2002 (03.07.2002) DE(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT,
RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL,
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Anmelder und

(72) Erfinder: SCHMIDHAMMER, Helmut [AT/AT]; Un-
terbergerstr. 18, A-6020 Innsbruck (AT).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): SPETEA, Mariana
[AT/AT]; Unterbergerstr. 18, A-6020 Innsbruck (AT).
SCHÜTZ, Johannes [AT/AT]; Hutterweg 6, A-6020
Innsbruck (AT). GREINER, Elisabeth [AT/AT]; Müh-
lenweg 1, A-6082 Patsch (AT). SCHÜLLNER, Falko
[AT/AT]; Farnweg 2, A-6068 Mils (AT). SAILER, Bet-
tina [AT/AT]; Lindenstr. 18, A-6020 Innsbruck (AT).
STÜBEGGER, Kurt [AT/AT]; Balasius-Hueber-Str. 14,
A-6020 Innsbruck (AT).

Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu ver-
öffentlichen nach Erhalt des BerichtsZur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.(54) Title: MORPHINAN DERIVATIVES THE QUATERNARY AMMONIUM SALTS THEREOF SUBSTITUTED IN POSI-
TION 14, METHOD FOR PRODUCTION AND USE THEREOF(54) Bezeichnung: MORPHINANDERIVATE UND DEREN QUARTÄRE AMMONIUMSALZE SUBSTITUIERT IN POSITION
14, HERSTELLUNGSVERFAHREN UND VERWENDUNG(57) Abstract: The invention relates to a class of morphinan compounds and the quaternary ammonium salts thereof, substituted
in position 14, which may be used as highly-active analgesics or also as opioid antagonists. The invention further relates to the
pharmaceutically-acceptable salts and easily-produced derivatives thereof, a process for production thereof and use thereof in the
production of pharmaceutical specialities.(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft eine Klasse von Morphinanverbindungen und deren quartäre Ammoni-
umsalze substituiert in Position 14, die als hochaktive Analgetika aber auch als Opioidantagonisten verwendet werden können. Die
vorliegende Erfindung bezieht sich auch auf deren pharmazeutisch akzeptierbaren Salze und leicht zugänglichen Derivate, auf einen
Prozess zu deren Herstellung und deren Verwendung in der Herstellung pharmazeutischer Spezialitäten.

WO 2004/005294 A2

Morphinanderivate und deren quartäre Ammoniumsalze substituiert in Position 14, Herstellungsverfahren und Verwendung

Die vorliegende Erfindung betrifft eine Klasse von Morphinanverbindungen und deren quartäre Ammoniumsalze substituiert in Position 14, die als hochaktive Analgetika aber auch als Opioidantagonisten verwendet werden können. Die vorliegende Erfindung bezieht sich auch auf deren pharmazeutisch akzeptierbaren Salze und leicht zugänglichen Derivate, auf einen Prozess zu deren Herstellung und deren Verwendung in der Herstellung pharmazeutischer Spezialitäten.

Die Existenz von Opioid-Rezeptoren als Rezeptoren des Zentralnervensystems (ZNS), welche analgetische Wirkung vermitteln, ist eindeutig erwiesen. Diese Rezeptoren werden in drei Subtypen, μ , κ und δ eingeteilt. Aktivierung dieser Rezeptoren durch Opioidagonisten hat einen analgetischen Effekt zur Folge. Die Aktivierung der μ -Rezeptoren bewirkt den höchsten analgetischen Effekt, wobei besonders N-methylsubstituierte Morphinane mit einer Sauerstofffunktion in Position 6 (Morphin, Oxymorphon, Hydromorphon etc.) besonders aktive Opioidagonisten sind und als effektive Analgetika eingesetzt werden. In der Vergangenheit wurde viel Arbeit in Struktur-Aktivitäts-Beziehungsstudien dieser Substanzklasse investiert.

Im Journal of Medicinal Chemistry 1984, 27, S. 1575-1579 sind verschiedene 14-Methoxy-N-methylmorphinan-6-one mit verschiedenen Substituenten in Position 3 beschrieben. Diese Derivate zeigen höhere analgetische Aktivität als deren 14-Hydroxyanaloga.

Eine detaillierte Studie von 5-Methyloxymorphon (= 14-Hydroxy-5-methyldihydromorphinon) ist in Helvetica Chimica Acta (1988, 71, S. 1801-1804) beschrieben, die zu dem Ergebnis gelangt, daß die Einführung einer 5-Methylgruppe die opioidagonistischen Eigenschaften von Oxymorphon verringert.

Eine weitere Studie an 14-Alkoxy-N-methylmorphinan-6-onen ist in Helvetica Chimica Acta 1989, 72, S. 1233-1239 beschrieben, in welcher der Einfluß verschiedener Substituenten in Position 3 und des Aminstickstoffs evaluiert wurden.

Die Deutsche Offenlegungsschrift DE 34 12 727 beschreibt 14-Alkoxy-N-methylmorphinan-6-one (14-O-Alkyloxymorphone) mit höherer Aktivität als deren 14-Hydroxy-Analoga.

Wenn anstelle der N-Methylgruppe z. B. eine N-Cyclopropylmethylgruppe, eine N-Allylgruppe oder eine N-Tetrahydrofurfurylgruppe eingeführt wird, so resultieren normalerweise Verbindungen, die antagonistische Wirkungen an Opioidrezeptoren hervorrufen (s. Prog. Med. Chem. 1998, 35, 83-132). Solche Opioidantagonisten heben sowohl die analgetische Wirkung als auch die Nebenwirkungen von Opioidagonisten (z.B. Atemdepression oder Obstipation) auf.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, dass z.B. N-cyclopropylmethyl-, N-allyl- oder N-tetrahydrofurfurylsubstituierte Morphinan-6-one mit Arylalkylsubstituenten oder längerkettigen Alkylsubstituenten in Position 14 hochaktive Opioidagonisten mit ausgezeichneter analgetischer Aktivität sind. Die sehr hohe analgetische Aktivität ermöglicht niedrigere Dosierung, was eine niedrigere Nebenwirkungsrate zur Folge hat.

Weiters wurde überraschenderweise gefunden, dass eine Quarternisierung von Morphinan-6-onen, welche Arylalkylsubstituenten oder Alkylsubstituenten in Position 14 aufweisen, einerseits zu Substanzen mit hoher analgetischer Aktivität führt, andererseits aber auch zu Substanzen mit ausgezeichnetem Opioidantagonismus. Die bisher beschriebenen Quarternisierungen von 14-Hydroxymorphinan-6-onen (z.B. Oxymorphon oder Naloxon) führte zu einer signifikanten Abschwächung der Wirksamkeit (s. M. A. Iorio et al., Eur. J. Med. Chem. – Chim. Ther. 1984, 19, 301-303). Weiters wurde gefunden, dass diese neuen Substanzen ihre Wirkung in erster Linie in der Peripherie entfalten, da sie die Blut-Hirn-Schranke nicht oder nur in geringem Ausmaß überwinden können.

Die vorliegende Erfindung liefert hochaktive Verbindungen der Formeln (I), (Ia), (IA) und (IAa) wie in den Ansprüchen 1 und 2 definiert. Bevorzugte Ausführungsformen sind in den Unteransprüchen angegeben, zusammen mit weiteren Aspekten der vorliegenden Erfindung, wie Zusammensetzungen und Verwendungen. Die insbesondere im Zusammenhang mit den Verbindungen gemachten Ausführungen über bevorzugte

Ausführungsformen gelten analog auch für die weiteren Aspekte der Erfindung, wie die Zusammensetzungen und Verwendungen.

Zusätzliche bevorzugte Ausführungsformen sind im folgenden definiert.

Verbindungen der Formeln (I) und (Ia), in denen die Substituenten die folgende Bedeutung haben:

R₁: C₁-C₆-Alkyl; C₂-C₆-Alkenyl; C₂-C₆-Alkynyl; C₄-C₁₆-Cycloalkylalkyl, worin Cycloalkyl C₃-C₁₀ und Alkyl C₁-C₆ ist; C₅-C₁₆-Cycloalkylalkenyl, worin Cycloalkyl C₃-C₁₀ ist und Alkenyl C₂-C₆ ist; C₅-C₁₆-Cycloalkylalkinyl, worin Cycloalkyl C₃-C₁₀ ist und Alkynyl C₂-C₆ ist; C₇-C₁₆-Arylalkyl, worin Aryl C₆-C₁₀-Aryl ist und Alkyl C₁-C₆-Alkyl ist; C₈-C₁₆-Arylalkenyl, worin Aryl C₆-C₁₀-Aryl und Alkenyl C₂-C₆-Alkenyl ist; C₈-C₁₆-Arylalkinyl, worin Aryl C₆-C₁₀-Aryl ist und Alkynyl C₂-C₆-Alkynyl ist;

R₂: vorbehaltlich der folgenden Definition von X, C₄-C₆-Alkyl; C₂-C₆-Alkenyl; C₂-C₆-Alkynyl; C₄-C₁₆-Cycloalkylalkyl, worin Cycloalkyl C₃-C₁₀ ist und Alkyl C₁-C₆ ist; C₅-C₁₆-Cycloalkylalkenyl, worin Cycloalkyl C₃-C₁₀ ist und Alkenyl C₂-C₆ ist; C₅-C₁₆-Cycloalkylalkinyl, worin Cycloalkyl C₃-C₁₀ ist und Alkynyl C₂-C₆ ist; C₇-C₁₆-Arylalkyl, worin Aryl C₆-C₁₀-Aryl ist und Alkyl C₁-C₆-Alkyl ist; C₈-C₁₆-Arylalkenyl, worin Aryl C₆-C₁₀-Aryl und Alkenyl C₂-C₆-Alkenyl ist; C₈-C₁₆-Arylalkinyl, worin Aryl C₆-C₁₀-Aryl ist und Alkynyl C₂-C₆-Alkynyl ist; C₃-C₆-Alkenoyl; C₃-C₆-Alkinoyl; C₉-C₁₆-Arylalkenoyl, worin Aryl C₆-C₁₀-Aryl ist und Alkenoyl C₃-C₆-Alkenoyl ist; C₉-C₁₆-Arylalkinoyl, worin Aryl C₆-C₁₀-Aryl ist und Alkinoyl C₃-C₆-Alkinoyl ist;

R₃: Wasserstoff; C₁-C₆-Alkyl; C₂-C₆-Alkenyl; C₇-C₁₆-Arylalkyl, worin Aryl C₆-C₁₀-Aryl ist und Alkyl C₁-C₆-Alkyl ist; C₈-C₁₆-Arylalkenyl, worin Aryl C₆-C₁₀-Aryl und Alkenyl C₂-C₆-Alkenyl ist; Alkoxyalkyl, worin Alkoxy C₁-C₆-Alkoxy und Alkyl C₁-C₆-Alkyl ist; CO₂(C₁-C₆-Alkyl); CO₂H; CH₂OH.

R₄: Wasserstoff; Hydroxy; C₁-C₆-Alkyloxy; C₂-C₁₀-Alkyloxyalkoxy, worin Alkyloxy C₁-C₄ ist und Alkoxy C₁-C₆-Alkyloxy C₁-C₆-Alkyloxy ist; C₂-C₆-Alkenyloxy; C₂-C₆-Alkinyloxy; C₄-C₁₆-Cycloalkylalkyloxy, worin Cycloalkyl C₃-C₁₀ ist und Alkyl C₁-C₆ ist; C₅-C₁₆-Cycloalkylalkenyloxy, worin Cycloalkyl C₃-C₁₀ ist und Alkenyl C₂-C₆ ist; C₅-C₁₆-

Cycloalkylalkinyloxy, worin Cycloalkyl C₃-C₁₀ ist und Alkynyl C₂-C₆ ist; C₇-C₁₆-Arylalkyloxy, worin Aryl C₆-C₁₀-Aryl ist und Alkyl C₁-C₆-Alkyl ist; C₈-C₁₆-Arylalkenyloxy, worin Aryl C₆-C₁₀-Aryl und Alkenyl C₂-C₆-Alkenyl ist; C₈-C₁₆-Arylalkinyloxy, worin Aryl C₆-C₁₀-Aryl ist und Alkynyl C₂-C₆-Alkynyl; C₁-C₆-Alkanoyloxy; C₁-C₆-Alkenoyloxy; C₁-C₆-Alkinoyloxy; C₇-C₁₆-Arylalkanoyloxy, worin Aryl C₆-C₁₀-Aryl ist und Alkanoyloxy C₁-C₆-Alkylanoyloxy ist; C₉-C₁₆-Arylalkenoyloxy, worin Aryl C₆-C₁₀-Aryl ist und Alkenoyloxy C₃-C₆-Alkenoyloxy ist; C₇-C₁₆-Arylalkinoyloxy, worin Aryl C₆-C₁₀-Aryl ist und Alkinoyloxy C₃-C₆-Alkinoyloxy ist;

R₅: Wasserstoff; Hydroxy; C₁-C₆-Alkyloxy; C₂-C₁₀-Alkyloxyalkoxy, worin Alkyloxy C₁-C₄ ist und Alkoxy C₁-C₆-Alkyloxy C₁-C₆-Alkyloxy ist; C₂-C₆-Alkenyloxy; C₂-C₆-Alkinyloxy; C₄-C₁₆-Cycloalkylalkyloxy, worin Cycloalkyl C₃-C₁₀ ist und Alkyl C₁-C₆ ist; C₅-C₁₆-Cycloalkylalkenyloxy, worin Cycloalkyl C₃-C₁₀ ist und Alkenyl C₂-C₆ ist; C₅-C₁₆-Cycloalkylalkinyloxy, worin Cycloalkyl C₃-C₁₀ ist und Alkynyl C₂-C₆ ist; C₇-C₁₆-Arylalkyloxy, worin Aryl C₆-C₁₀-Aryl ist und Alkyl C₁-C₆-Alkyl ist; C₈-C₁₆-Arylalkenyloxy, worin Aryl C₆-C₁₀-Aryl und Alkenyl C₂-C₆-Alkenyl ist; C₈-C₁₆-Arylalkinyloxy, worin Aryl C₆-C₁₀-Aryl ist und Alkynyl C₂-C₆-Alkynyl; C₁-C₆-Alkanoyloxy; C₇-C₁₆-Arylalkanoyloxy, worin Aryl C₆-C₁₀-Aryl ist und Alkanoyloxy C₁-C₆-Alkylanoyloxy ist;

X ist Sauerstoff, Schwefel oder Methylen;

In der vorliegenden Erfindung bestehen Alkyl, Alkenyl und Alkynyl aus verzweigtem oder unverzweigtem Alkyl, Alkenyl und Alkynyl.

Aryl kann unsubstituiert oder mono-, di- oder trisubstituiert sein unabhängig mit Hydroxy, Halogen, Nitro, Cyano, Thiocyanato, Trifluormethyl, C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Alkoxy, CO₂H, CONH₂, CO₂(C₁-C₃-Alkyl), CONH(C₁-C₃-Alkyl), CON(C₁-C₃-Alkyl)₂, CO(C₁-C₃-Alkyl); amino; (C₁-C₃-Monoalkyl)amino, (C₁-C₃-Dialkyl)amino, C₅-C₆-Cycloalkylamino; (C₁-C₃-Alkanoyl)amido, SH, SO₃H, SO₃(C₁-C₃-Alkyl), SO₂(C₁-C₃-Alkyl), SO(C₁-C₃-Alkyl), C₁-C₃-Alkylthio or C₁-C₃-Alkanoylthio.

Die oben angeführten Definitionen für Alkyl, Alkenyl, Alkynyl und Aryl sind für alle Substituenten der vorliegenden Anmeldung gültig.

Enthält die (cyclische gesättigte Gruppe) Heteroatome, so liegen bevorzugt 1 bis 3 Heteroatome vor, insbesondere bevorzugt 1 oder 2 und am meisten bevorzugt ein

Heteroatom, ausgewählt bevorzugt unter O, S, N, P und B und stärker bevorzugt unter O, S und N.

In Formeln (IA) und (IAa) haben die Substituenten bevorzugt die folgende Bedeutung:

R₁: C₁-C₆-Alkyl; C₂-C₆-Alkenyl; C₂-C₆-Alkynyl; C₄-C₁₆-Cycloalkylalkyl, worin Cycloalkyl C₃-C₁₀ und Alkyl C₁-C₆ ist; C₅-C₁₆-Cycloalkylalkenyl, worin Cycloalkyl C₃-C₁₀ ist und Alkenyl C₂-C₆ ist; C₅-C₁₆-Cycloalkylalkinyl, worin Cycloalkyl C₃-C₁₀ ist und Alkynyl C₂-C₆ ist; C₇-C₁₆-Arylalkyl, worin Aryl C₆-C₁₀-Aryl ist und Alkyl C₁-C₆-Alkyl ist; C₈-C₁₆-Arylalkenyl, worin Aryl C₆-C₁₀-Aryl und Alkenyl C₂-C₆-Alkenyl ist; C₈-C₁₆-Arylalkinyl, worin Aryl C₆-C₁₀-Aryl ist und Alkynyl C₂-C₆-Alkynyl ist;

Die beiden Substituenten R₁ können gleich oder verschieden sein;

R₂: vorbehaltlich der folgenden Definition von X, C₁-C₆-Alkyl; C₂-C₆-Alkenyl; C₂-C₆-Alkynyl; C₄-C₁₆-Cycloalkylalkyl, worin Cycloalkyl C₃-C₁₀ ist und Alkyl C₁-C₆ ist; C₅-C₁₆-Cycloalkylalkenyl, worin Cycloalkyl C₃-C₁₀ ist und Alkenyl C₂-C₆ ist; C₅-C₁₆-Cycloalkylalkinyl, worin Cycloalkyl C₃-C₁₀ ist und Alkynyl C₂-C₆ ist; C₇-C₁₆-Arylalkyl, worin Aryl C₆-C₁₀-Aryl ist und Alkyl C₁-C₆-Alkyl ist; C₈-C₁₆-Arylalkenyl, worin Aryl C₆-C₁₀-Aryl und Alkenyl C₂-C₆-Alkenyl ist; C₈-C₁₆-Arylalkinyl, worin Aryl C₆-C₁₀-Aryl ist und Alkynyl C₂-C₆-Alkynyl ist; C₁-C₆-Alkanoyl; C₃-C₆-Alkenoyl; C₃-C₆-Alkinoyl; C₇-C₁₆-Arylalkanoyl, worin Aryl C₆-C₁₀-Aryl und Alkanoyl C₁-C₆-Alkyl ist; C₉-C₁₆-Arylalkenoyl, worin Aryl C₆-C₁₀-Aryl ist und Alkenoyl C₃-C₆-Alkenoyl ist; C₉-C₁₆-Arylalkinoyl, worin Aryl C₆-C₁₀-Aryl ist und Alkinoyl C₃-C₆-Alkinoyl ist;

R₃: Wasserstoff; C₁-C₆-Alkyl; C₂-C₆-Alkenyl; C₇-C₁₆-Arylalkyl, worin Aryl C₆-C₁₀-Aryl ist und Alkyl C₁-C₆-Alkyl ist; C₈-C₁₆-Arylalkenyl, worin Aryl C₆-C₁₀-Aryl und Alkenyl C₂-C₆-Alkenyl ist; Alkoxyalkyl, worin Alkoxy C₁-C₆-Alkoxy und Alkyl C₁-C₆-Alkyl ist; CO₂(C₁-C₆-Alkyl); CO₂H; CH₂OH.

R₄: Wasserstoff; Hydroxy; C₁-C₆-Alkyloxy; C₂-C₁₀-Alkyloxyalkoxy, worin Alkyloxy C₁-C₄ ist und Alkoxy C₁-C₆-Alkyloxy C₁-C₆-Alkyloxy ist; C₂-C₆-Alkenyloxy; C₂-C₆-Alkinyloxy; C₄-

C₁₆-Cycloalkylalkyloxy, worin Cycloalkyl C₃-C₁₀ ist und Alkyl C₁-C₆ ist; C₅-C₁₆-Cycloalkylalkenyloxy, worin Cycloalkyl C₃-C₁₀ ist und Alkenyl C₂-C₆ ist; C₅-C₁₆-Cycloalkylalkinyloxy, worin Cycloalkyl C₃-C₁₀ ist und Alkynyl C₂-C₆ ist; C₇-C₁₆-Arylalkyloxy, worin Aryl C₆-C₁₀-Aryl ist und Alkyl C₁-C₆-Alkyl ist; C₈-C₁₆-Arylalkenyloxy, worin Aryl C₆-C₁₀-Aryl und Alkenyl C₂-C₆-Alkenyl ist; C₈-C₁₆-Arylalkinyloxy, worin Aryl C₆-C₁₀-Aryl ist und Alkynyl C₂-C₆-Alkynyl; C₁-C₆-Alkanoyloxy; C₁-C₆-Alkenoyloxy; C₁-C₆-Alkinoyloxy; C₇-C₁₆-Arylalkanoyloxy, worin Aryl C₆-C₁₀-Aryl ist und Alkanoyloxy C₁-C₆-Alkylanoyloxy ist; C₉-C₁₆-Arylalkenoyloxy, worin Aryl C₆-C₁₀-Aryl ist und Alkenoyloxy C₃-C₆-Alkenoyloxy ist; C₇-C₁₆-Arylalkinoyloxy, worin Aryl C₆-C₁₀-Aryl ist und Alkinoyloxy C₃-C₆-Alkinoyloxy ist;

R₅: Wasserstoff; Hydroxy; C₁-C₆-Alkyloxy; C₂-C₁₀-Alkyloxyalkoxy, worin Alkyloxy C₁-C₄ ist und Alkoxy C₁-C₆-Alkyloxy C₁-C₆-Alkyloxy ist; C₂-C₆-Alkenyloxy; C₂-C₆-Alkinyloxy; C₄-C₁₆-Cycloalkylalkyloxy, worin Cycloalkyl C₃-C₁₀ ist und Alkyl C₁-C₆ ist; C₅-C₁₆-Cycloalkylalkenyloxy, worin Cycloalkyl C₃-C₁₀ ist und Alkenyl C₂-C₆ ist; C₅-C₁₆-Cycloalkylalkinyloxy, worin Cycloalkyl C₃-C₁₀ ist und Alkynyl C₂-C₆ ist; C₇-C₁₆-Arylalkyloxy, worin Aryl C₆-C₁₀-Aryl ist und Alkyl C₁-C₆-Alkyl ist; C₈-C₁₆-Arylalkenyloxy, worin Aryl C₆-C₁₀-Aryl und Alkenyl C₂-C₆-Alkenyl ist; C₈-C₁₆-Arylalkinyloxy, worin Aryl C₆-C₁₀-Aryl ist und Alkynyl C₂-C₆-Alkynyl; C₁-C₆-Alkanoyloxy; C₇-C₁₆-Arylalkanoyloxy, worin Aryl C₆-C₁₀-Aryl ist und Alkanoyloxy C₁-C₆-Alkylanoyloxy ist;

X ist Sauerstoff, Schwefel oder Methylen;

In der vorliegenden Erfindung bestehen Alkyl, Alkenyl und Alkynyl aus verzweigtem oder unverzweigtem Alkyl, Alkenyl und Alkynyl.

Aryl kann unsubstituiert oder mono-, di- oder trisubstituiert sein unabhängig mit Hydroxy, Halogen, Nitro, Cyano, Thiocyanato, Trifluormethyl, C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Alkoxy, CO₂H, CONH₂, CO₂(C₁-C₃-Alkyl), CONH(C₁-C₃-Alkyl), CON(C₁-C₃-Alkyl)₂, CO(C₁-C₃-Alkyl); amino; (C₁-C₃-Monoalkyl)amino, (C₁-C₃-Dialkyl)amino, C₅-C₆-Cycloalkylamino; (C₁-C₃-Alkanoyl)amido, SH, SO₃H, SO₃(C₁-C₃-Alkyl), SO₂(C₁-C₃-Alkyl), SO(C₁-C₃-Alkyl), C₁-C₃-Alkylthio or C₁-C₃-Alkanoylthio.

Die oben angeführten Definitionen für Alkyl, Alkenyl, Alkynyl und Aryl sind für alle Substituenten der vorliegenden Anmeldung gültig.

Enthält die (cyclische gesättigte Gruppe) Heteroatome, so liegen bevorzugt 1 bis 3 Heteroatome vor, insbesondere bevorzugt 1 oder 2 und am meisten bevorzugt ein Heteroatom, ausgewählt bevorzugt unter O, S, N, P und B und stärker bevorzugt unter O, S und N.

Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung umfassen auch pharmazeutisch und pharmakologisch akzeptierbare Salze der Verbindungen der Formel (I). Entsprechend der vorliegenden Erfindung sind sowohl anorganische als auch organische Salze geeignet. Beispiele für geeignete anorganische Salze für die vorliegende Erfindung sind Hydrochloride, Hydrobromide, Sulfate und Phosphate. Mögliche organische Salze sind zum Beispiel Methansulfonate, Salicylate, Fumarate, Maleinate, Succinate, Aspartate, Citrate, Oxalate und Orotate.

In einer bevorzugten Darstellung der Formel (I) oder (Ia), wenn X Sauerstoff ist, sind R_1 C_1 - C_6 -Alkyl, C_2 - C_6 -Alkenyl, C_4 - C_{16} -Cycloalkylalkyl, worin Cycloalkyl C_3 - C_{10} ist und Alkyl C_1 - C_6 ist, C_7 - C_{16} -Arylalkyl, worin Aryl C_6 -Aryl ist und Alkyl C_1 - C_3 -Alkyl ist; R_2 C_7 - C_{16} -Arylalkyl, worin Aryl C_6 - C_{10} -Aryl ist und Alkyl C_1 - C_6 -Alkyl ist; C_8 - C_{16} -Arylalkenyl, worin Aryl C_6 - C_{10} -Aryl und Alkenyl C_2 - C_6 -Alkenyl ist; R_3 Wasserstoff oder Methyl; R_4 Hydroxy, Methoxy oder Acetoxy.

Stärker bevorzugte Verbindungen, in denen X Sauerstoff ist, sind solche, bei denen R_1 bis R_4 jeweils wie folgt sind (wobei diese Verbindungen als freie Base/Säure oder als akzeptables Salz vorliegen können):

R_1 : Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, Pentyl, Hexyl, insbesondere Methyl, Ethyl, Propyl und am stärksten bevorzugt Methyl

R_2 : Phenylmethylen (in den Beispielen wird die Benennung Phenylmethyl verwendet), Phenylethylen, Phenylpropylen, Phenylbutylen, Phenylpentylen, Phenylhexylen, wobei der Phenylkern optional substituiert sein kann, insbesondere Phenylpropylen (in den Beispielen wird dieser Rest auch Phenylpropyl genannt)

R₃: Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, Pentyl, Hexyl, insbesondere Methyl, Ethyl, Propyl und am stärksten bevorzugt Methyl

R₄: OH, Methoxy, Acetoxy, insbesondere OH

Ein Beispiel einer insbesondere bevorzugten Verbindung ist 4,5 α -Epoxy-3-hydroxy-5 β ,17-dimethyl-14 β -[(3-phenylpropyl)oxy]morphinan-6-on, insbesondere das Hydrochlorid und das Hydrobromid.

In einer besonders bevorzugten Darstellung der vorliegenden Erfindung wird die Verbindung ausgewählt aus:

17-Allyl-4,5 α -epoxy-3-methoxy-14 β -(3-phenylpropyloxy)morphinan-6-on

17-Allyl-4,5 α -epoxy-3-hydroxy-14 β -(3-phenylpropyloxy)morphinan-6-on

17-Allyl-4,5 α -epoxy-3-methoxy-5 β -methyl-14 β -(3-phenylpropyloxy)morphinan-6-on

17-Allyl-4,5 α -epoxy-3-hydroxy-5 β -methyl-14 β -(3-phenylpropyloxy)morphinan-6-on

17-Cyclobutylmethyl-4,5 α -epoxy-3-methoxy-14 β -(3-phenylpropyloxy)morphinan-6-on

17-Cyclobutylmethyl-4,5 α -epoxy-3-hydroxy-14 β -(3-phenylpropyloxy)morphinan-6-on

17-Cyclobutylmethyl-4,5 α -epoxy-3-methoxy-5 β -methyl-14 β -(3-phenylpropyloxy)morphinan-6-on

17-Cyclobutylmethyl-4,5 α -epoxy-3-hydroxy-5 β -methyl-14 β -(3-phenylpropyloxy)morphinan-6-on

17-Cyclopropylmethyl-4,5 α -epoxy-3-methoxy-14 β -(3-phenylpropyloxy)morphinan-6-on

17-Cyclopropylmethyl-4,5 α -epoxy-3-hydroxy-14 β -(3-phenylpropyloxy)morphinan-6-on

17-Cyclopropylmethyl-4,5 α -epoxy-3-methoxy-5 β -methyl-14 β -(3-phenylpropyloxy)morphinan-6-on

17-Cyclopropylmethyl-4,5 α -epoxy-3-hydroxy-5 β -methyl-14 β -(3-phenylpropyloxy)morphinan-6-on

4,5 α -Epoxy-3-methoxy-5 β ,17-dimethyl-14 β -[(3-phenylpropyl)oxy]morphinan-6-on

4,5 α -Epoxy-3-hydroxy-5 β ,17-dimethyl-14 β -[(3-phenylpropyl)oxy]morphinan-6-on

17-Propyl-4,5 α -epoxy-3-methoxy-14 β -(3-phenylpropyloxy)morphinan-6-on

17-Propyl-4,5 α -epoxy-3-hydroxy-14 β -(3-phenylpropyloxy)morphinan-6-on

17-Propyl -4,5 α -epoxy-3-methoxy-5 β -methyl-14 β -(3-phenylpropyloxy)morphinan-6-on

17-Propyl-4,5 α -epoxy-3-hydroxy-5 β -methyl-14 β -(3-phenylpropyloxy)morphinan-6-on

17-Tetrahydrofurfuryl-4,5 α -epoxy-3-methoxy-14 β -(3-phenylpropyloxy)morphinan-6-on

17-Tetrahydrofurfuryl-4,5 α -epoxy-3-hydroxy-14 β -(3-phenylpropyloxy)morphinan-6-on

17-Tetrahydrofurfuryl-4,5 α -epoxy-3-methoxy-5 β -methyl-14 β -(3-phenylpropyloxy)morphinan-6-on

17-Tetrahydrofurfuryl-4,5 α -epoxy-3-hydroxy-5 β -methyl-14 β -(3-phenylpropyloxy)morphinan-6-on

17-(2-Phenylethyl)-4,5 α -epoxy-3-methoxy-14 β -(3-phenylpropyloxy)morphinan-6-on

17-(2-Phenylethyl)-4,5 α -epoxy-3-hydroxy-14 β -(3-phenylpropyloxy)morphinan-6-on

17-(2-Phenylethyl)-4,5 α -epoxy-3-methoxy-5 β -methyl-14 β -(3-phenylpropyloxy)morphinan-6-on

17-(2-Phenylethyl)-4,5 α -epoxy-3-hydroxy-5 β -methyl-14 β -(3-phenylpropyloxy)morphinan-6-on

17-Ethyl-4,5 α -epoxy-3-methoxy-14 β -(3-phenylpropyloxy)morphinan-6-on

17-Ethyl-4,5 α -epoxy-3-hydroxy-14 β -(3-phenylpropyloxy)morphinan-6-on

17-Ethyl-4,5 α -epoxy-3-methoxy-5 β -methyl-14 β -(3-phenylpropyloxy)morphinan-6-on

17-Ethyl-4,5 α -epoxy-3-hydroxy-5 β -methyl-14 β -(3-phenylpropyloxy)morphinan-6-on

17-Cyclopropylmethyl-4,5 α -epoxy-3-hydroxy-14 β -[(2-methylbenzyl)oxy]-morphinan-6-on

14 β -[(2-Chlorbenzyl)oxy]-17-(cyclopropylmethyl)-4,5 α -epoxy-3-hydroxymorphinan-6-on

14 β -Benzyloxy-17-cyclopropylmethyl-4,5 α -epoxy-3-hydroxymorphinan-6-on

14 β -Butoxy-17-cyclopropylmethyl-4,5 α -epoxy-3-hydroxymorphinan-6-on

17-Cyclopropylmethyl-4,5 α -epoxy-3-hydroxy-14 β -[(3-methylbutyl)oxy]morphinan-6-on

4,5 α -Epoxy-5 β ,17-dimethyl-14 β -[(3-phenylpropyl)oxy]-3-[(prop-2-ynyl)oxy]morphinan-6-on

14 β -[(3-Chlorbenzyl)oxy]-4,5 α -epoxy-17-methyl-3-[(prop-2-ynyl)oxy]morphinan-6-on

4,5 α -Epoxy-17-ethyl-3-methoxy-14 β -[(3-phenylpropyl)oxy]morphinan-6-on

4,5 α -Epoxy-17-ethyl-3-hydroxy-14 β -[(3-phenylpropyl)oxy]morphinan-6-on

4,5 α -Epoxy-3-hydroxy-14 β -[(3-methylbutyl)oxy]-17-propylmorphinan-6-on

5 β -Benzyl-14-methoxycodeinon (= 5-Benzyl-7,8-didehydro-4,5 α -epoxy-3,14 β -dimethoxy-17-methyl-morphinan-6-on)

5 β -Benzyl-4,5 α -epoxy-3,14 β -dimethoxy-17-methylmorphinan-6-on

5 β -Benzyl-4,5 α -epoxy-3-hydroxy-14 β -methoxy-17-methylmorphinan-6-on

4-Hydroxy-3-methoxy-17-methyl-14-[(3-phenylpropyl)oxy]-morphinan-6-on

3,4-Dimethoxy-17-methyl-14-[(3-phenylpropyl)oxy]morphinan-6-on

14 β -Benzyloxy-4-hydroxy-3-methoxy-17-methylmorphinan-6-on

14 β -Benzyloxy-3,4-dimethoxy-17-methylmorphinan-6-on

4-Hydroxy-3-methoxy-17-methyl-14 β -[(2-naphthylmethyl)oxy]morphinan-6-on

3,4-Dimethoxy-17-methyl-14 β -[(2-naphthylmethyl)oxy]morphinan-6-on

4-Hydroxy-3-methoxy-5 β ,17-dimethyl-14 β -[(3-phenylpropyl)oxy]morphinan-6-on

3,4-Dimethoxy-5 β ,17-dimethyl-14 β -[(3-phenylpropyl)oxy]morphinan-6-on

14 β -Ethoxy-4-hydroxy-3-methoxy-5 β ,17-dimethylmorphinan-6-on

14 β -Ethoxy-3,4-dimethoxy-5 β ,17-dimethylmorphinan-6-on

14 β -Benzyloxy-3,4-dimethoxy-5 β ,17-dimethylmorphinan-6-on

In einer bevorzugten Darstellung der Formel (IA) oder (IAa) , wenn X Sauerstoff ist, sind R₁ C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₄-C₁₆-Cycloalkylalkyl, worin Cycloalkyl C₃-C₁₀ ist und Alkyl C₁-C₆ ist, C₇-C₁₆-Arylalkyl, worin Aryl C₆-Aryl ist und Alkyl C₁-C₃-Alkyl ist; R₂ C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₇-C₁₆-Arylalkyl, worin Aryl C₆-C₁₀-Aryl ist und Alkyl C₁-C₆-Alkyl ist; C₈-C₁₆-Arylalkenyl, worin Aryl C₆-C₁₀-Aryl und Alkenyl C₂-C₆-Alkenyl ist; R₃ Wasserstoff oder Methyl; R₄ Hydroxy, Methoxy oder Acetoxy.

In einer besonders bevorzugten Darstellung der vorliegenden Erfindung wird die Verbindung ausgewählt aus:

4,5 α -Epoxy-3-hydroxy-17,17-dimethyl-6-oxo-14 β -[(3-phenylpropyl)oxy]morphinaniumiodid

(17S)-4,5 α -Epoxy-17-ethyl-3-hydroxy-17-methyl-6-oxo-14 β -[(3-phenylpropyl)oxy]morphinaniumiodid

(17R)-4,5 α -Epoxy-3-hydroxy-17-methyl-6-oxo-14 β -[(3-phenylpropyl)oxy]-17-[(2-R,S-tetrahydrofurfuran-2-yl)methyl]morphinaniumiodid

(17R)-17-Allyl-4,5 α -epoxy-14 β -ethoxy-3-hydroxy-17-methyl-6-oxomorphinaniumiodid

(17R)-17-Allyl-4,5 α -epoxy 3-hydroxy-14 β -methoxy-17-methyl-6-oxomorphinaniumiodid

(17S)-17-Allyl-4,5 α -epoxy-3-hydroxy-14 β -methoxy-17-methyl-6-oxomorphinaniumiodid

4,5 α -Epoxy-3-hydroxy-14 β -methoxy-17,17-dimethyl-6-oxo-morphinaniumiodid

5 β -Benzyl-14 β -(butyloxy)-4,5 α -epoxy-3-hydroxy-17,17-dimethyl-6-oxomorphinaniumiodid

(17S)-17-Allyl-5 β -benzyl-14 β -butoxy-4,5 α -epoxy-3-hydroxy-17-methyl-6-oxomorphinaniumiodid

14 β -Butoxy-4,5 α -epoxy-3-hydroxy-17,17-dimethyl-6-oxomorphinaniumiodid

(17R)-17-Cyclopropylmethyl-4,5 α -epoxy-3-hydroxy-17-methyl-6-oxo-14 β -[(3-phenylpropyl)oxy]morphinaniumiodid

(17R)-17-Cyclopropylmethyl-4,5 α -epoxy-3-methoxy-17-methyl-6-oxo-14 β -[(3-phenylpropyl)oxy]morphinaniumiodid

(17R)-17-Cyclopropylmethyl-4,5 α -epoxy-3-hydroxy-17-methyl-6-oxo-14 β -[(2-phenylbenzyl)oxy]morphinaniumiodid

(17R)-14 β -[(4-Chlorbenzyl)oxy]-17-cyclopropylmethyl-4,5 α -epoxy-3-hydroxy-17-methyl-6-oxomorphinaniumiodid

17(R)-4,5 α -Epoxy-3-hydroxy-14 β -methoxy-17-methyl-6-oxo-17-(2-phenylethyl)morphinaniumiodid

Es wurde nun gefunden, dass die Verbindungen der gegenständlichen Erfindung (Morphinanverbindungen und deren Quartärsalze substituiert in Position 14) wirksame Opioid-Rezeptorliganden repräsentieren und ein hohes therapeutisches Einsatzpotential aufweisen, als Analgetika, Narkotika, als Immunomodulatoren mit immunstimulierender oder immunsuppressiver Wirkung, als Krebstherapeutika, Entzündungshemmer, als Antirheumatika, zur Unterdrückung von Organabstoßung nach Transplantationen, als Diuretika, Anorektika, als Mittel gegen Diarrhoe, Obstipation, Ileus, Pruritis, als Anästhetika oder als neuroprotektive Wirkstoffe.

Die in den Ansprüchen angeführten Verbindungen sind daher potentiell verwendbar zur Behandlung von akuten und chronischen Schmerzen, von funktionellen Intestinalerkrankungen, wie Diarrhoe, Abdominalschmerzen, Obstipation, Ileus, zur Behandlung von entzündlichen Intestinalerkrankungen, zur Behandlung von Säugetieren, speziell Menschen, zur Behandlung des Raynaud-Syndroms, zur Behandlung von Leiden bedingt durch Gefäßverengung, zur Behandlung von Dismenorrhoe, Angina pectoris, Herzinfarkt, Emphysem, Bronchialspasmen, chronisch

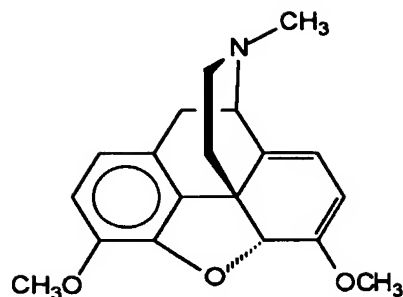
obstruktiver Bronchitis, rheumatischer Beschwerden, Ödemen, Nephrosen, Nephritis in Verbindung mit rheumatischen Erkrankungen, zur Behandlung von Tumoren, Phaeochromozytom, der Addison-Krankheit, Leberzirrhose, chronischer Entzündungen des Dün- und Dickdarms und Mastdarms, zur Behandlung von Pruritis, Psoriasis, Neurodermitis, zur Suchtentwöhnung von beispielsweise Opioiden, Kokain oder Alkohol, zur Behandlung von Übergewicht, oder zur Behandlung von psychischen Erkrankungen wie Dysphorie, Depression oder Schizophrenie.

Überraschend wurde auch gefunden, dass die Verbindungen der gegenständlichen Erfindung die Blut-Hirn-Schranke nicht oder nur in geringem Ausmaß zu überwinden vermögen, und ihnen daher eine spezielle Bedeutung hinsichtlich ihrer Verwendung als peripher wirksame Therapeutika zukommt, beispielsweise als Medikamente zur Schmerzbehandlung, zur Behandlung oder Vorbeugung der Obstipation verursacht durch Analgetika, zur Behandlung oder Vorbeugung von postoperativem Ileus, postpartum Ileus, zur Rheumatherapie, zur Unterdrückung von Organabstoßung nach Transplantationen bei Säugetieren, speziell Menschen, als auch zur Behandlung von Erektionsstörungen. Der limitierte Zugang zum Zentralnervensystem geht einher mit einer sehr verringerten Nebenwirkungsrate, was zentrale Nebenwirkungen wie z.B. Übelkeit, Erbrechen, Sedation, Benommenheit, Verwirrtheit, Atemdepression und Sucht betrifft.

Herstellung der Verbindungen

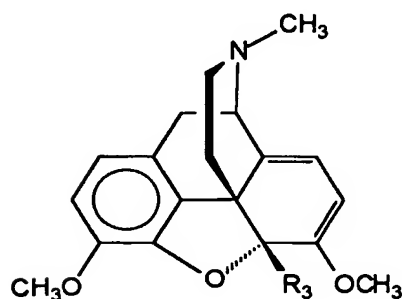
Die Verbindungen gemäß der vorliegenden Erfindung, welche durch die Formel (I) oder (Ia) repräsentiert werden, können mithilfe der folgenden Methoden gewonnen werden:

Ausgehend von Thebain der Formel (II),



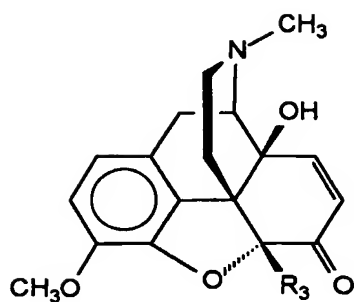
(II)

wird diese Verbindung mit Dialkylsulfaten, Fluorsulfonsäurealkylestern, Alkylsulfonsäurealkylestern, Arylsulfonsäurealkylestern, Alkylhalogeniden, Arylhalogeniden, Alkylsulfonsäurearalkylestern, Arylsulfonsäurearalkylestern, Arylalkenylhalogeniden, Chlorameisensäureestern oder Ähnlichem umgesetzt in Lösungsmitteln wie Tetrahydrofuran, 1,2-Dimethoxyethan, Diethylether oder Ähnlichem in Gegenwart einer starken Base wie n-Butyllithium, Lithiumdiethylamid, Lithiumdiisopropylamid oder Ähnlichem bei niedrigen Temperaturen (-20°C bis -80°C) (s. Boden et al., J. Org. Chem., Vol. 47, S. 1347-1349, 1982; Schmidhammer et al., Helv. Chim. Acta, Vol. 71, S. 642-647, 1988; Gates et al., J. Org. Chem., Vol. 54, S. 972-975, 1984) um die Verbindungen der Formel (III) erhalten, worin R_3 $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$ ist; $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-Alkenyl}$; $\text{C}_7\text{-C}_{16}\text{-Arylalkyl}$, worin Aryl $\text{C}_6\text{-C}_{10}\text{-Aryl}$ ist und Alkyl $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$ ist; $\text{C}_8\text{-C}_{16}\text{-Arylalkenyl}$, worin Aryl $\text{C}_6\text{-C}_{10}\text{-Aryl}$ und Alkenyl $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-Alkenyl}$ ist; Alkoxyalkyl, worin Alkoxy $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkoxy}$ und Alkyl $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$ ist; $\text{CO}_2(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl})$; CO_2H ; CH_2OH .



(III)

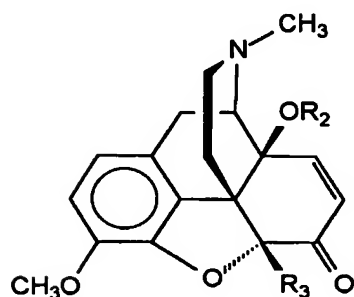
Die Verbindungen der Formel (III) oder Thebain (Formel (II)) können in die entsprechenden 14-Hydroxycodeinone der Formel (IV) umgewandelt werden,



(IV)

worin R_3 Wasserstoff; C_1 - C_6 -Alkyl; C_2 - C_6 -Alkenyl; C_7 - C_{16} -Arylalkyl, worin Aryl C_6 - C_{10} -Aryl ist und Alkyl C_1 - C_6 -Alkyl ist; C_8 - C_{16} -Arylalkenyl, worin Aryl C_6 - C_{10} -Aryl und Alkenyl C_2 - C_6 -Alkenyl ist; Alkoxyalkyl, worin Alkoxy C_1 - C_6 -Alkoxy und Alkyl C_1 - C_6 -Alkyl ist; CO_2 (C_1 - C_6 -Alkyl) darstellt. Diese Reaktion wird mit Perameisensäure (s. H. Schmidhammer et al., *Helv. Chim. Acta*, Vol. 71, 1801-1804, 1988), m-Chlorperbenzoesäure oder Ähnlichem durchgeführt, bei Temperaturen zwischen 0°C und 60°C. Die bevorzugte Methode ist die Reaktion mit Perameisensäure bei 0°C bis 40°C.

Diese 14-Hydroxycodeinone der Formel (IV) werden in der Folge mit Dialkylsulfaten, Alkylhalogeniden, Alkenylhalogeniden, Alkinyhalogeniden, Arylalkylhalogeniden, Arylalkenylhalogeniden, Arylalkinyhalogeniden oder Chloroformiaten umgesetzt in Lösungsmitteln wie N,N-Dimethylformamid (DMF) oder Tetrahydrofuran (THF) in Gegenwart einer starken Base wie Natriumhydrid, Kaliumhydrid oder Natriumamid, um die Verbindungen der Formel (V) zu erhalten,

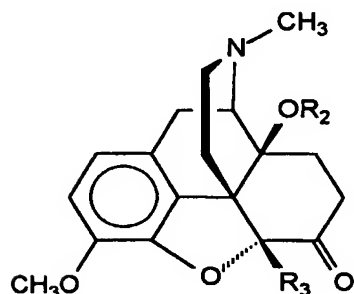


(V)

worin R_3 wie oben definiert ist; und R_2 C_1 - C_6 -Alkyl; C_2 - C_6 -Alkenyl; C_2 - C_6 -Alkynyl; C_4 - C_{16} -Cycloalkylalkyl, worin Cycloalkyl C_3 - C_{10} -Cycloalkyl ist und Alkyl C_1 - C_6 -Alkyl ist; C_5 - C_{16} -

Cycloalkylalkenyl, worin Cycloalkyl C₃-C₁₀-Cycloalkyl ist und Alkenyl C₂-C₆-Alkenyl ist; C₅-C₁₆-Cycloalkylalkinyl, worin Cycloalkyl C₃-C₁₀-Cycloalkyl ist und Alkinyl C₂-C₆-Alkinyl ist; C₇-C₁₆-Arylalkyl, worin Aryl C₆-C₁₀-Aryl ist und Alkyl C₁-C₆-Alkyl ist; C₈-C₁₆-Arylalkenyl, worin Aryl C₆-C₁₀-Aryl und Alkenyl C₂-C₆-Alkenyl ist; C₈-C₁₆-Arylalkinyl, worin Aryl C₆-C₁₀-Aryl ist und Alkinyl C₂-C₆-Alkinyl; C₁-C₆-Alkanoyl; C₃-C₆-Alkenoyl; C₃-C₆-Alkinoyl; C₇-C₁₆-Arylalkanoyl, worin Aryl C₆-C₁₀-Aryl und Alkanoyl C₁-C₆-Alkanoyl; C₉-C₁₆-Arylalkenoyl, worin Aryl C₆-C₁₀-Aryl ist und Alkenoyl C₃-C₆-Alkenoyl ist; C₉-C₁₆-Arylalkinoyl, worin Aryl C₆-C₁₀-Aryl ist und Alkinoyl C₃-C₆-Alkinoyl ist, darstellt.

Diese Verbindungen werden anschließend mittels katalytischer Hydrierung über einem Katalysator wie Pd/C, PdO, Pd/Al₂O₃, Pt/C, PtO₂, Pt/Al₂O₃, oder Ähnlichem in Lösungsmitteln wie Alkoholen, Alkohol/Wasser-Gemischen, Eisessig oder Ähnlichem

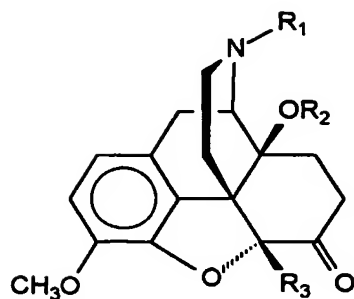


(VI)

reduziert zu Verbindungen der Formel (VI),

worin R₂ und R₃ wie oben definiert sind.

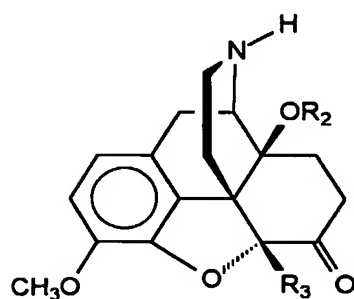
Die anschließende N-Demethylierung wird mit Chloroformiaten oder Bromcyan in Lösungsmitteln wie 1,2-Dichlormethan, Chloroform oder Ähnlichen durchgeführt, und man erhält Verbindungen der Formel (VII),



(VII)

worin R_1 $\text{CO}_2\text{CH}(\text{Cl})\text{CH}_3$, $\text{CO}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CCl}_3$, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, CO_2Ph , CN oder Ähnliches darstellt; und R_2 und R_3 wie oben definiert sind.

Die Carbamate der Formel (VII) werden entweder durch Rückflußerhitzen in Alkoholen (im Falle von 1-Chlorethylcarbamaten) oder durch Zugabe von Hydrogenhalogeniden bzw. Halogenen und anschließendes Rückflußerhitzen in Alkoholen (im Falle von Vinylcarbamaten) gespalten, die Cyanamide der Formel (VII) durch saure oder alkalische Hydrolyse, wodurch N-Nor-Verbindungen der Formel (VIII) erhalten werden,

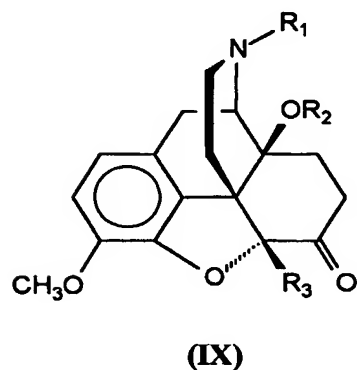


(VIII)

in denen R_2 und R_3 wie oben definiert sind.

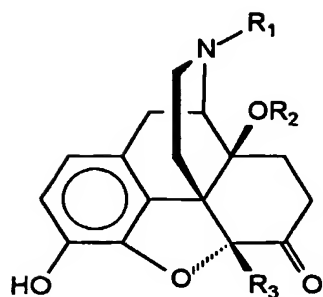
Die N-Alkylierung der Verbindungen der Formel (VIII) erreicht man mit Alkylhalogeniden, Dialkylsulfaten, Alkenylhalogeniden, Alkinyhalogeniden, Cycloalkylalkylhalogeniden, Cycloalkenylalkylhalogeniden, Arylalkylhalogeniden, Arylalkenylhalogeniden, Arylalkinylhalogeniden oder Ähnlichem in Lösungsmitteln wie Dichlormethan, Chloroform oder N,N-Dimethylformamid in Gegenwart einer Base wie

Natriumhydrogencarbonat, Kaliumcarbonat, Triethylamin oder Ähnlichem und erhält somit Verbindungen der Formel (IX),



worin R_2 und R_3 wie oben definiert sind; und R_1 C_1 - C_6 -Alkyl; C_2 - C_6 -Alkenyl; C_2 - C_6 -Alkinyl; C_4 - C_{16} -Cycloalkylalkyl, worin Cycloalkyl C_3 - C_{10} -Cycloalkyl ist und Alkyl C_1 - C_6 -Alkyl ist; C_5 - C_{16} -Cycloalkylalkenyl, worin Cycloalkyl C_3 - C_{10} -Cycloalkyl ist und Alkenyl C_2 - C_6 -Alkenyl ist; C_5 - C_{16} -Cycloalkylalkinyl, worin Cycloalkyl C_3 - C_{10} -Cycloalkyl ist und Alkinyl C_2 - C_6 -Alkinyl ist; C_7 - C_{16} -Arylalkyl, worin Aryl C_6 - C_{10} -Aryl ist und Alkyl C_1 - C_6 -Alkyl ist; C_8 - C_{16} -Arylalkenyl, worin Aryl C_6 - C_{10} -Aryl und Alkenyl C_2 - C_6 -Alkenyl ist; C_8 - C_{16} -Arylalkinyl, worin Aryl C_6 - C_{10} -Aryl ist und Alkinyl C_2 - C_6 -Alkinyl darstellt.

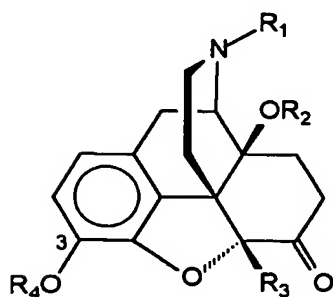
Etherspaltung dieser Verbindungen der Formel (IX) mit Bortribromid (in einem Lösungsmittel wie Dichlormethan oder Chloroform) bei 0°C, 48% Bromwasserstoffsäure (Rückflusserhitzen), mit Natriumalkanthiolaten (in einem Lösungsmittel wie N,N-Dimethylformamid) oder mit anderen allgemein bekannten Etherspaltungsreagenzien, gibt phenolische Verbindungen der Formel (X),



(X)

in denen R_1 , R_2 und R_3 wie oben definiert sind.

Die 3-O-Alkylierung der Verbindungen der Formel (X) erreicht man mit Alkylhalogeniden, Dialkylsulfaten, Alkenylhalogeniden, Alkinyhalogeniden, Cycloalkylalkylhalogeniden, Cycloalkylalkenylhalogeniden, Arylalkylhalogeniden, Arylalkenylhalogeniden, Arylalkinylhalogeniden oder Ähnlichem in Lösungsmitteln wie Dichlormethan, Chloroform, Aceton oder N,N-Dimethylformamid in Gegenwart einer Base wie Natriumhydrogencarbonat, Kaliumcarbonat, Triethylamin oder Ähnlichem; 3-O-Acylierung der Verbindungen der Formel (X) erreicht man mit Carbonsäurehalogeniden, Carbonsäureanhydriden oder Ähnlichem in Lösungsmitteln wie Dichlormethan, Chloroform, Aceton, N,N-Dimethylformamid, Pyridin oder Ähnlichem und erhält somit Verbindungen der Formel (XI);

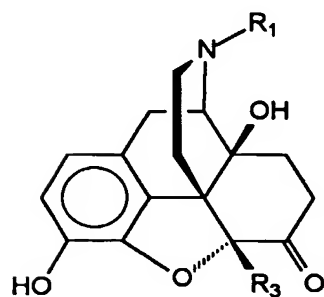


(XI)

worin R_1 , R_2 und R_3 wie oben definiert sind; und R_4 C_1 - C_6 -Alkyl; C_2 - C_6 -Alkenyl; C_2 - C_6 -Alkiny; C_4 - C_{16} -Cycloalkylalkyl, worin Cycloalkyl C_3 - C_{10} -Cycloalkyl ist und Alkyl C_1 - C_6 -Alkyl ist; C_5 - C_{16} -Cycloalkylalkenyl, worin Cycloalkyl C_3 - C_{10} -Cycloalkyl ist und Alkenyl C_2 -

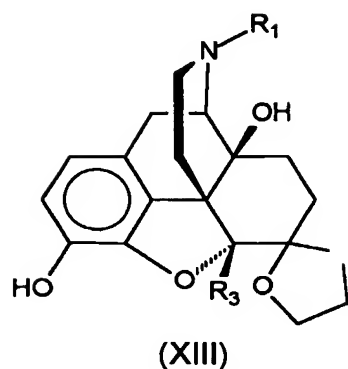
C₆-Alkenyl ist; C₅-C₁₆-Cycloalkylalkinyl, worin Cycloalkyl C₃-C₁₀-Cycloalkyl ist und Alkinyl C₂-C₆-Alkinyl ist; C₇-C₁₆-Arylalkyl, worin Aryl C₆-C₁₀-Aryl ist und Alkyl C₁-C₆-Alkyl ist; C₈-C₁₆-Arylalkenyl, worin Aryl C₆-C₁₀-Aryl und Alkenyl C₂-C₆-Alkenyl ist; C₈-C₁₆-Arylalkinyl, worin Aryl C₆-C₁₀-Aryl ist und Alkinyl C₂-C₆-Alkinyl darstellt; C₁-C₆-Alkanoyl; C₃-C₆-Alkenoyl; C₃-C₆-Alkinoyl; C₇-C₁₆-Arylalkanoyl, worin Aryl C₆-C₁₀-Aryl und Alkanoyl C₁-C₆-Alkyl; C₉-C₁₆-Arylalkenoyl, worin Aryl C₆-C₁₀-Aryl ist und Alkenoyl C₃-C₆-Alkenoyl ist; C₉-C₁₆-Arylalkinoyl, worin Aryl C₆-C₁₀-Aryl ist und Alkinoyl C₃-C₆-Alkinoyl ist.

Eine alternative Route beginnt mit Verbindungen der Formel (XII), in denen R₁ und R₃ wie oben definiert sind (s. Weiss et al., J. Amer. Chem. Soc., Vol. 77, S. 5891, 1955; Iijima et al., J. Med. Chem., Vol. 21, S. 398-400, 1978; Coop et al., J. Org. Chem., Vol. 63, S. 4392-4396, 1998; Schmidhammer et al., Helv. Chim. Acta, Vol. 71, S. 1801-1804, 1988; Schmidhammer et al., Helv. Chim. Acta, Vol. 73, S. 1986-1990, 1990).



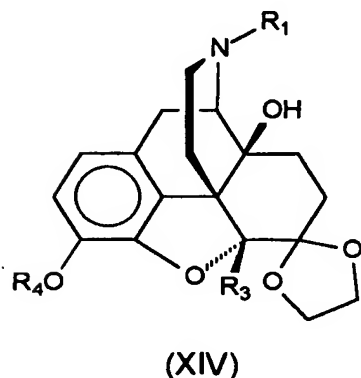
(XII)

Die Ketone der Formel (XII) werden in Gegenwart von Methansulfonsäure oder Ähnlichem mit Ethylenglykol (als Reagenz und Lösungsmittel) zu Verbindungen der Formel (XIII) umgesetzt,



in denen R_1 und R_3 wie oben definiert sind.

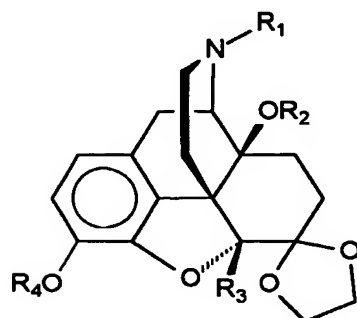
Die Einführung einer Schutzgruppe wie z.B. Benzyl, Trityl oder Silyl an der 3-Hydroxygruppe erreicht man durch 3-O-Benzylisierung, 3-O-Tritylierung oder 3-O-Silylierung der Verbindungen der Formel (XIII) mit Benzylhalogeniden, Tritylhalogeniden Trialkylhalogensilanen in Lösungsmitteln wie Dichlormethan, Chloroform, Aceton oder N,N-Dimethylformamid in Gegenwart einer Base wie Natriumhydrogencarbonat, Kaliumcarbonat, Triethylamin oder Ähnlichem oder mittels Phasentransferkatalyse und erhält somit Verbindungen der Formel (XIV),



in denen R_1 und R_3 wie oben definiert sind und R_4 eine Schutzgruppe wie z. B. Benzyl, Trityl, Tri-(C1-C6-Alkyl)silyl oder Tris-(C7-C16-Arylalkyl)silyl ist oder eine andere leicht abzusplittende Schutzgruppe ist.

Diese 14-Hydroxyverbindungen werden in der Folge mit Dialkylsulfaten, Alkylhalogeniden, Alkenylhalogeniden, Alkinyhalogeniden, Arylalkylhalogeniden, Arylalkenylhalogeniden, Arylalkinyhalogeniden oder Chloroformiaten umgesetzt in

Lösungsmitteln wie N,N-Dimethylformamid (DMF) oder Tetrahydrofuran (THF) in Gegenwart einer starken Base wie Natriumhydrid, Kaliumhydrid oder Natriumamid, um die Verbindungen der Formel (XV) zu erhalten,

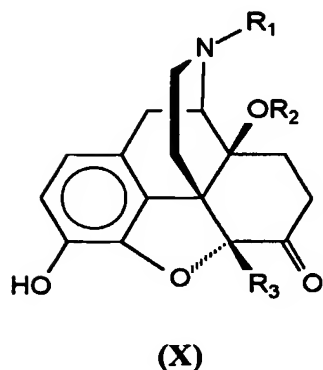


(XV)

worin R_1 , R_2 , R_3 und R_4 wie oben definiert sind. Wenn R_2 und R_4 Benzyl sind, können Verbindungen der Formel (XIII) direkt mit 2 Äquivalenten Benzylbromid in DMF in Gegenwart von Natriumhydrid umgesetzt werden, zu 3,14-O-Dibenzylderivaten der Formel (XV), in der R_2 und R_4 Benzyl sind, und R_1 und R_3 wie oben definiert.

Die saure Abspaltung der 3-O-Schutzgruppe und der Ketalfunktion der Verbindungen mit der Formel (XV) wird in einem Schritt mit einer Säure wie Salzsäure in Methanol, Tetrafluoroborsäure in Dichlormethan oder Trifluoressigsäure durchgeführt, und man erhält Verbindungen der Formel (X) (s. 1. Route),

Alternativ dazu kann man, wenn R_4 in Verbindungen der Formel (XV) Benzyl ist, durch Hydrogenolyse der 3-O-Benzylbindung mit Wasserstoffgas in Gegenwart eines Katalysators wie Pd/C, PdO, Pd/Al₂O₃, Pt/C, PtO₂, Pt/Al₂O₃, oder Ähnlichem in Lösungsmitteln wie Alkoholen, Alkohol/Wasser-Gemischen, Eisessig oder Ähnlichem, gefolgt von saurer Hydrolyse der Ketalfunktion in Position 6 mit z.B. Methanol und konzentrierter Salzsäure Verbindungen der Formel (X) erhalten (s. 1. Route),

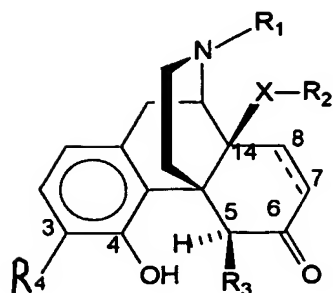


in denen R_1 , R_2 und R_3 wie oben definiert sind.

Die Verbindungen der Formel (X) werden gemäß dem ersten Schema zu erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) umgesetzt.

Verbindungen der Formel (I) können in Verbindungen der Formel (Ia), in denen R_5 Wasserstoff; Hydroxy; C_1 - C_6 -Alkyloxy; C_2 - C_{10} -Alkyloxyalkoxy, worin Alkyloxy C_1 - C_4 ist und Alkoxy C_1 - C_6 -Alkyloxy C_1 - C_6 -Alkyloxy ist; C_2 - C_6 -Alkenyloxy; C_2 - C_6 -Alkinyloxy; C_4 - C_{16} -Cycloalkylalkyloxy, worin Cycloalkyl C_3 - C_{10} ist und Alkyl C_1 - C_6 ist; C_5 - C_{16} -Cycloalkylalkenyloxy, worin Cycloalkyl C_3 - C_{10} ist und Alkenyl C_2 - C_6 ist; C_5 - C_{16} -Cycloalkylalkinyloxy, worin Cycloalkyl C_3 - C_{10} ist und Alkynyl C_2 - C_6 ist; C_7 - C_{16} -Arylalkyloxy, worin Aryl C_6 - C_{10} -Aryl ist und Alkyl C_1 - C_6 -Alkyl ist; C_8 - C_{16} -Arylalkenyloxy, worin Aryl C_6 - C_{10} -Aryl und Alkenyl C_2 - C_6 -Alkenyl ist; C_8 - C_{16} -Arylalkinyloxy, worin Aryl C_6 - C_{10} -Aryl ist und Alkynyl C_2 - C_6 -Alkynyl; C_1 - C_6 -Alkanoyloxy; C_7 - C_{16} -Arylalkanoyloxy, worin Aryl C_6 - C_{10} -Aryl ist und Alkanoyloxy C_1 - C_6 -Alkylanoyloxy ist, folgendermaßen überführt werden:

Verbindungen der Formel (I) können in Verbindungen der Formel (XVI) überführt werden, indem man bei ersteren eine reduktive Öffnung der 4,5-Etherbrücke mit z.B. Zink in einem Alkohol wie Methanol oder Ethanol (bevorzugte Temperatur 40-80 °C) in Gegenwart von Ammoniumchlorid vornimmt.



(XVI)

(R₁, R₂ und R₃ sind wie oben angegeben; für R₄ s. Formel (I))

Verbindungen der Formel (XVI) können in die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (Ia) in denen R₅ C₁-C₆-Alkyloxy; C₂-C₁₀-Alkyloxyalkoxy, worin Alkyloxy C₁-C₄ ist und Alkoxy C₁-C₆-Alkyloxy C₁-C₆-Alkyloxy ist; C₂-C₆-Alkenyloxy; C₂-C₆-Alkinyloxy; C₄-C₁₆-Cycloalkylalkyloxy, worin Cycloalkyl C₃-C₁₀ ist und Alkyl C₁-C₆ ist; C₅-C₁₆-Cycloalkylalkenyloxy, worin Cycloalkyl C₃-C₁₀ ist und Alkenyl C₂-C₆ ist; C₅-C₁₆-Cycloalkylalkinyloxy, worin Cycloalkyl C₃-C₁₀ ist und Alkynyl C₂-C₆ ist; C₇-C₁₆-Arylalkyloxy, worin Aryl C₆-C₁₀-Aryl ist und Alkyl C₁-C₆-Alkyl ist; C₈-C₁₆-Arylalkenyloxy, worin Aryl C₆-C₁₀-Aryl und Alkenyl C₂-C₆-Alkenyl ist; C₈-C₁₆-Arylalkinyloxy, worin Aryl C₆-C₁₀-Aryl ist und Alkynyl C₂-C₆-Alkynyl; C₁-C₆-Alkanoyloxy; C₇-C₁₆-Arylalkanoyloxy, worin Aryl C₆-C₁₀-Aryl ist und Alkanoyloxy C₁-C₆-Alkylanoyloxy ist, und R₁, R₂ und R₃ wie oben angegeben sind und R₄ in Formel (I) angegeben ist, überführt werden durch Alkylierung oder Acylierung nach allgemein üblichen Methoden.

Verbindungen der Formel (XVI) können in die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) in denen R₅ Wasserstoff ist, überführt werden durch Entfernung der Hydroxylgruppe in Position 4. Das kann z.B. geschehen durch Bildung des entsprechenden Phenyltetrazolylothers in Gegenwart einer Base wie Kaliumcarbonat in einem Lösungsmittel wie N,N-Dimethylformamid und anschließende katalytische Hydrierung des Phenyltetrazolylothers z.B. über einem Katalysator wie Pd/C in einem Alkohol oder Eisessig bei Temperaturen zwischen 20 und 100 °C (s. z.B. Schmidhammer et al. J. Med. Chem. 1984, 27, S. 1575-1579).

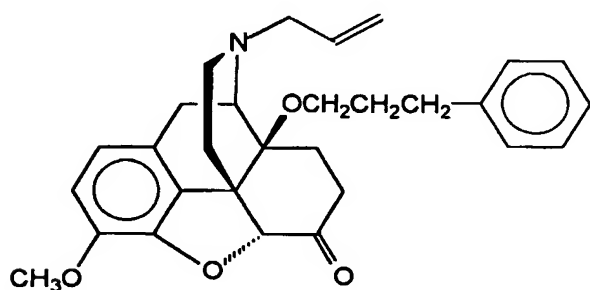
Verbindungen der Formel (I) oder (Ia) können in quartäre Ammoniumsalze der Formel (IA) oder (IAa) umgewandelt werden durch Alkylierung mit einem entsprechenden

Alkylhalogenid oder einem anderen Alkylierungsmittel in Lösungsmitteln wie N,N-Dimethylformamid, Acetonitril, Aceton, Alkoholen, Tetrahydrofuran, Ether, Ethylacetat etc. oder in einem Lösungsmittelgemisch. Die Anordnung des eintretenden Substituenten ist bevorzugt axial (s. M. A. Iorio et al., Eur. J. Med. Chem. – Chim. Ther. 1984, 19, 301-303).

Die folgenden Beispiele beschreiben die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen im Detail.

Beispiel 1

Synthese des 17-Allyl-4,5 α -epoxy-3-methoxy-14 β -(3-phenylpropyloxy)morphinan-6-on Hydrochlorids (Verbindung 1·HCl).



Verbindung 1

NaH (0,97 g, 40,4 mmol) (erhalten aus 1,62 g 60% NaH-Dispersion in Öl durch Waschen mit Petrolether) wurde einer Lösung von 14-Hydroxycodeinon (Iijima et al. J. Med. Chem. 1978, 21, S. 398) (3,00 g, 9,6 mmol) in 100 ml wasserfreiem N,N-Dimethylformamid unter N₂ bei 0° C (Badtemperatur) unter Rühren zugefügt. Nach 20 min wurde Cinnamylbromid (2,28 g, 11,6 mmol) zugesetzt und das Gemisch zunächst für 30 min bei 0° C (Badtemperatur), dann bei nachlassender Kühlung für 4,5 Stunden weiter gerührt. Zum Beenden der Reaktion wurden Eisstückchen zugesetzt, bis keine

Wasserstoffentwicklung mehr festzustellen war und das Gemisch auf 100 ml Wasser gegossen. Das abgeschiedene Produkt wurde mit Dichlormethan (3 x 100 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit 250 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde ein braunes Öl erhalten. Dieses wurde aus Methanol kristallisiert. Ausbeute 2,49 g (60%) farblose Kristalle von 14-Cinnamyloxycodoneinon (= 7,8-Didehydro-4,5 α -epoxy-3-methoxy-17-methyl-14 β -{[(E)-3-phenylprop-2-enyl]oxy}morphinan-6-on. Fp. 216-219 °C; ¹H –NMR (DMSO-d₆, δ in ppm): δ 7,46-7,17 (m, 5 arom. H), 7,19 (d, 1 olef. H, CH-8, J = 10.2 Hz), 6,74 (d, 1 arom. H, J = 8.3 Hz), 6,65 (d, 1 arom. H, J = 8.3 Hz), 6,51-6,59 (m, 1 olef. H, -CH=CH-Ph), 6,34 (trans) und 6,26 (cis) (2 ps-d, 1 olef. H, -CH=CH-Ph), 6,18 (d, 1 olef. H, CH-7, J = 10.2 Hz), 4,85 (s, CH-5), 4,26 und 4,11 (2 dxdxd, 2 H, C-14-OCH₂-), 3,73 (s, CH₃O), 2,36 (s, CH₃N).

Ein Gemisch von 14-Cinnamyloxycodoneinon (6,27 g, 14,6 mmol) und 0,32 g Pd/C (10%) in 200 ml Eisessig wurde 3 h bei 30 psi und Raumtemperatur hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und mit 50 ml Eisessig gewaschen. Das Filtrat wurde eingedampft, Wasser zugesetzt und mit konzentriertem Ammoniak alkalisiert und mit Dichlormethan (3 x 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen (3 x 70 ml), über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der ölige Rückstand (6,27 g) wurde aus Methanol kristallisiert. Ausbeute 4,93 g (78%) farblose Kristalle 4,5 α -Epoxy-3-methoxy-17-methyl-14 β -(3-phenylpropyloxy)morphinan-6-on (= 14-O-(3-Phenylpropyl)oxycodon). Fp. 119-121 °C; ¹H –NMR (CDCl₃, δ in ppm): δ 7,35-7,15 (m, 5 arom. H), 6,68 (d, 1 arom. H, J = 8,2 Hz), 6,60 (d, 1 arom. H, J = 8,2 Hz), 4,63 (s, CH-5), 3,89 (s, CH₃O), 2,34 (s, CH₃N).

Ein Gemisch von 4,5 α -Epoxy-3-methoxy-17-methyl-14 β -(3-phenylpropyloxy)morphinan-6-on (= 14-O-(3-Phenylpropyl)oxycodon) (5,00 g, 11.50 mmol), Natriumhydrogencarbonat (6,8 g, 80,91 mmol) und Chlorameisensäure-1-chlorethylester (7,5 ml, 67,5 mmol) in 30 ml 1,2-Dichlorethan wurde unter Feuchtigkeitsausschluß bei 60°C (Badtemperatur) unter Rühren rückflußerhitzt. Nach 17 h wurde vom anorganischen Rückstand filtriert, mit Dichlormethan gewaschen und das Filtrat eingedampft. Das entstandene Carbamat wurde nicht isoliert, sondern in 100 ml Methanol gelöst und eine Stunde lang rückflußerhitzt. Die Lösung wurde eingedampft

und der Eindampfrückstand, ein farbloses Schaumharz (6,08 g) aus Aceton kristallisiert. Ausbeute 4,91 g (93%) 4,5 β -Epoxy-3-methoxy-14 β -(3-phenylpropyloxy)morphinan-6-on Hydrochlorid als farblose Kristalle. Fp. 215-218 °C; IR (KBr): 1730 (CO) cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃): δ 10,55 und 8,67 (2 s, breit, 2 H, ⁺NH₂), 7,28-7,10 (m, 5 arom. H), 6,75 (d, 1 arom. H, J = 8,2 Hz), 6,71 (d, 1 arom. H, J = 8,2 Hz), 4,41 (s, C5-H), 3,89 (s, CH₃O); EI-MS: m/z 419 (M⁺).

Ein Gemisch von 4,5 α -Epoxy-3-methoxy-14 β -(3-phenylpropyloxy)morphinan-6-on Hydrochlorid (2,00 g, 4,76 mmol), Kaliumcarbonat (4,00 g, 28,9 mmol) und Allylbromid (0,56 ml, 6,62 mmol) in wasserfreiem N,N-Dimethylformamid (15 ml) wurde unter Feuchtigkeitsausschluß und unter Stickstoff bei 80°C (Badtemperatur) 7 h lang gerührt. Nach Filtration vom anorganischen Rückstand, der mit je 50 ml Dichlormethan dreimal gewaschen wurde, wurde das Filtrat unter vermindertem Druck eingedampft. Der ölige Rückstand wurde in 300 ml Dichlormethan gelöst, mit Wasser (3x 200 ml) und gesättigter Natriumchloridlösung (4 x 200 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Das erhaltene braune Öl, wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel; CH₂Cl₂ / MeOH / konz. NH₄OH 250 : 2 : 0,5) gereinigt, der ölige Eindampfrückstand in 50 ml Ether gelöst und durch Zugabe von etherischer HCl bis zur sauren Reaktion gefällt. Das Produkt wurde aus Isopropanol umkristallisiert. Ausbeute 1,50 g (69%) der Verbindung 1.HCl als farblose Kristalle. Fp. 129-130 °C; MS (CI): 460 (M⁺+1); IR (KBr): 1725 (C=O) cm⁻¹; ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ in ppm): δ 8,98 (s, breit, HN⁺), 7,30-7,18 (m, 5 arom. H), 6,89 (d, 1 arom. H, J = 8,4 Hz), 6,83 (d, 1 arom. H, J = 8,4 Hz), 5,89 (m, 1 olef. H), 5,69 (m, 2 olef. H), 4,94 (s, CH-5), 3,81 (s, CH₃O).

Beispiel 2

Synthese des 17-Cyclobutylmethyl-4,5 α -epoxy-3-methoxy-14 β -(3-phenylpropyloxy)morphinan-6-on Hydrochlorids (Verbindung 2-HCl).

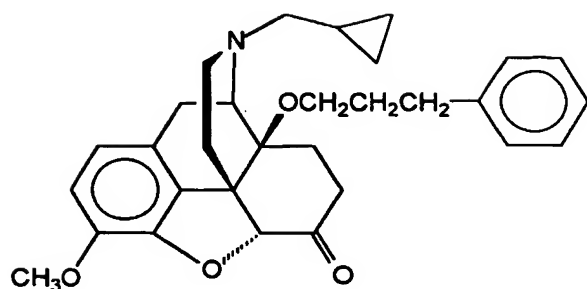


Verbindung 2

Ein Gemisch von 4,5 α -Epoxy-3-methoxy-14 β -(3-phenylpropyloxy)morphinan-6-on Hydrochlorid (500 mg, 1,19 mmol), Kaliumcarbonat (1,00 g, 7,24 mmol) und Cyclobutylmethylbromid (0,6 ml, 5,34 mmol) in wasserfreiem N,N-Dimethylformamid (7 ml) wurde unter Feuchtigkeitsausschluß und unter Stickstoff bei 80°C (Badtemperatur) 24 h lang gerührt. Nach Filtration vom anorganischen Rückstand, der mit je 20 ml Dichlormethan dreimal gewaschen wurde, wurde das Filtrat unter vermindertem Druck eingedampft. Der ölige Rückstand wurde in 100 ml Dichlormethan gelöst, mit Wasser (3x 100 ml) und gesättigter Natriumchloridlösung (4 x 100 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Eindampfrückstand (520 mg braunes Öl) wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel; CH₂Cl₂ / MeOH / konz. NH₄OH 250 : 2 : 0,5) gereinigt, der ölige Eindampfrückstand in 10 ml Ether gelöst und durch Zugabe von etherischer HCl gefällt. Ausbeute 0,40 g (69%) der Verbindung 2.HCl als farblose Kristalle. Fp. 128-133 °C; MS (CI): 488 (M⁺+1); IR (KBr): 1728 (C=O) cm⁻¹; ¹H –NMR (DMSO-d₆, δ in ppm): δ 8,48 (s, breit, HN⁺), 7,30-7,15 (m, 5 arom. H), 6,87 (d, 1 arom. H, J = 8,4 Hz), 6,77 (d, 1 arom. H, J = 8,4 Hz), 4,93 (s, CH-5), 3,81 (s, CH₃O).

Beispiel 3

Synthese des 17-Cyclopropylmethyl-4,5 α -epoxy-3-methoxy-14 β -(3-phenylpropyloxy)morphinan-6-on Hydrochlorids (Verbindung 3·HCl).

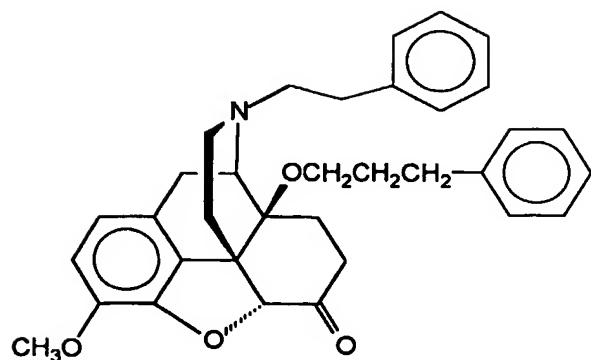


Verbindung 3

Ein Gemisch von 4,5 α -Epoxy-3-methoxy-14 β -(3-phenylpropyloxy)morphinan-6-on Hydrochlorid (1,5 g, 3,57 mmol), Kaliumcarbonat (3,00 g, 21,7 mmol) und Cyclopropylmethylbromid (1,0 ml, 6,62 mmol) in wasserfreiem N,N-Dimethylformamid (10 ml) wurde unter Feuchtigkeitsausschluß und unter Stickstoff bei 80°C (Badtemperatur) 4 h lang gerührt. Nach Filtration vom anorganischen Rückstand, der mit je 10 ml Dichlormethan dreimal gewaschen wurde, wurde das Filtrat unter vermindertem Druck eingedampft. Der ölige Rückstand wurde in 50 ml Dichlormethan gelöst, mit Wasser (3x 50 ml) und gesättigter Natriumchloridlösung (4x 50 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Eindampfrückstand (1,42 g gelbes Öl) wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel; CH₂Cl₂ / MeOH / konz. NH₄OH 250 : 2 : 0,5) gereinigt, der ölige Eindampfrückstand in 50 ml Ether gelöst und durch Zugabe von etherischer HCl bis zur sauren Reaktion gefällt. Ausbeute 0,60 g (53%) der Verbindung 3.HCl als farblose Kristalle. Fp. 130-133 °C; MS (EI): 473 (M⁺); IR (KBr): 1725 (C=O) cm⁻¹; ¹H –NMR (DMSO-d₆, δ in ppm): δ 8,30 (s, breit, HN⁺), 7,31-7,18 (m, 5 arom. H), 6,88 (d, 1 arom. H, J = 8,4 Hz), 6,78 (d, 1 arom. H, J = 8,4 Hz), 4,96 (s, CH-5), 3,81 (s, CH₃O), 0,80-0,40 (m, 5 cyclopropyl H).

Beispiel 4

Synthese des 4,5 α -Epoxy-3-methoxy-17-(2-phenylethyl)-14 β -(3-phenylpropyloxy)morphinan-6-on Hydrochlorids (Verbindung 4·HCl).

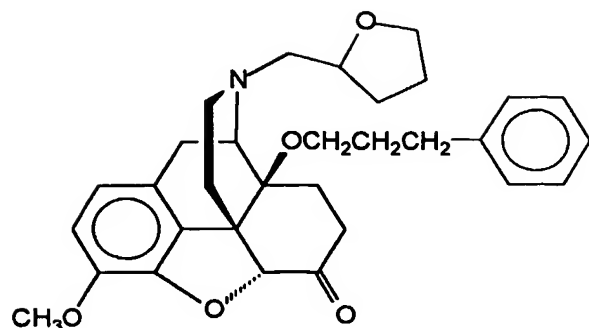


Verbindung 4

Ein Gemisch von 4,5 α -Epoxy-3-methoxy-14 β -(3-phenylpropyloxy)morphinan-6-on Hydrochlorid (1,0 g, 2,38 mmol), Kaliumcarbonat (3,00 g, 21,7 mmol) und 2-Phenylethylbromid (1,19 ml, 8,8 mmol) in wasserfreiem N,N-Dimethylformamid (10 ml) wurde unter Feuchtigkeitsausschluß und unter Stickstoff bei 80°C (Badtemperatur) 12 hlang gerührt. Nach Filtration vom anorganischen Rückstand, der mit je 50 ml Dichlormethan dreimal gewaschen wurde, wurde das Filtrat unter vermindertem Druck eingedampft. Der ölige Rückstand wurde in 300 ml Dichlormethan gelöst, mit Wasser (3x 200 ml) und gesättigter Natriumchloridlösung (4x 200 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Eindampfrückstand (960 mg braunes Öl) wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel; CH₂Cl₂ / MeOH / konz. NH₄OH 250 : 2 : 0,5) gereinigt, der ölige Eindampfrückstand in 50 ml Ether gelöst und durch Zugabe von etherischer HCl bis zur sauren Reaktion gefällt. Ausbeute 0,45 g (36%) der Verbindung 4.HCl als farblose Kristalle. Fp. 128-130 °C; MS (CI): 524 (M⁺+1); IR (KBr): 1726 (C=O) cm⁻¹; ¹H –NMR (DMSO-d₆, δ in ppm): δ 8,84 (s, breit, HN⁺), 7,39-7,17 (m, 10 arom. H), 6,89 (d, 1 arom. H, J = 8,2 Hz), 6,79 (d, 1 arom. H, J = 8,2 Hz), 4,95 (s, CH-5), 3,81 (s, CH₃O).

Beispiel 5

Synthese des 4,5 α -Epoxy-17-[2-((R,S)-tetrahydrofuran-2-yl)methyl]-3-methoxy-14 β -(3-phenylpropyloxy)morphinan-6-on Hydrochlorids (Verbindung 5·HCl).

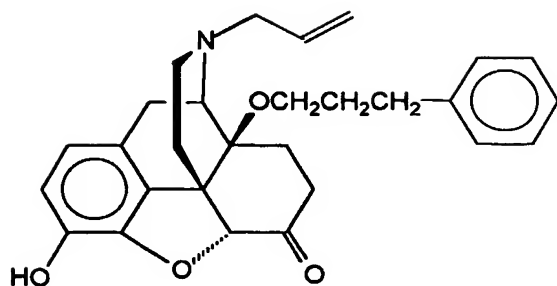


Verbindung 5

Ein Gemisch von 4,5 α -Epoxy-3-methoxy-14 β -(3-phenylpropyloxy)morphinan-6-on Hydrochlorid (1,0 g, 2,38 mmol), Kaliumcarbonat (0,6 g, 4,34 mmol) und Tetrahydrofurfurylchlorid (0,5 ml, 4,59 mmol) in wasserfreiem N,N-Dimethylformamid (10 ml) wurde unter Feuchtigkeitsausschluß und unter Stickstoff bei 150°C (Badtemperatur) 15 h lang gerührt. Das Gemisch wurde gekühlt, mit 50 ml Wasser versetzt und mit Dichlormethan extrahiert (3 x 30 ml). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (3x 60 ml) und gesättigter Natriumchloridlösung (4 x 100 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (1,3 g braunes Öl) wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel; CH₂Cl₂ / MeOH / konz. NH₄OH 250 : 1,5 : 0,5 → 250: 3,5 : 0,5) gereinigt, der ölige Eindampfrückstand in 50 ml Ether gelöst und durch Zugabe von etherischer HCl bis zur sauren Reaktion gefällt. Ausbeute 0,57 g (48%) der Verbindung 5.HCl als farblose Kristalle. Fp. 121-123 °C; MS (CI): 504 (M⁺+1); IR (KBr): 1727 (C=O) cm⁻¹; ¹H –NMR (DMSO-d₆, δ in ppm): δ 8,18 und 7,64 (s, breit, HN⁺), 7,08-6,96 (m, 5 arom. H), 6,68-6,52 (m, 2 arom. H), 4,75 und 4,73 (2 s, CH-5), 3,79 und 3,81 (2 s, CH₃O).

Beispiel 6

Synthese des 17-Allyl-4,5 α -epoxy-3-hydroxy-14 β -(3-phenylpropyloxy)morphinan-6-on Hydrochlorid) (Verbindung 6·HCl).

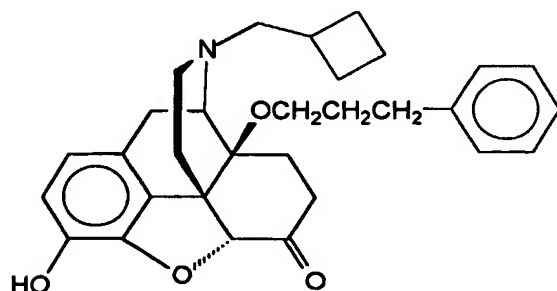


Verbindung 6

Eine Lösung von Verbindung 1.HCl (1,50 g, 3,02 mmol) in 5 ml 48% HBr wurde 15 min rückflußerhitzt. Danach wurde die Lösung abgekühlt, auf ca. 50 ml Eis gegossen, mit konz. NH_4OH alkalisiert und mit Dichlormethan (3 x 80 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchloridlösung (4 x 50 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (1,3 g braunes Öl) wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel; CH_2Cl_2 / MeOH / konz. NH_4OH 250 : 2 : 0,5) gereinigt, der ölige Eindampfrückstand in 50 ml Ether gelöst und durch Zugabe von etherischer HCl bis zur sauren Reaktion gefällt. Ausbeute 0,5 g (34%) der Verbindung 6.HCl als farblose Kristalle. Fp. > 250 °C (Zers.); MS (CI): 446 ($\text{M}^+ + 1$); IR (KBr): 1725 ($\text{C}=\text{O}$) cm^{-1} ; ^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ in ppm): g 9,51 (s, OH), 8,81 (s, breit, HN^+), 7,30-7,16 (m, 5 arom. H), 6,71 (d, 1 arom. H, $J = 8,0$ Hz), 6,64 (d, 1 arom. H, $J = 8,0$ Hz), 5,92 (m, 1 olef. H), 5,61 (m, 2 olef. H), 4,87 (s, CH-5).

Beispiel 7

Synthese des 17-Cyclobutylmethyl-4,5 α -epoxy-3-hydroxy-14 β -(3-phenylpropyloxy)morphinan-6-on Hydrochlorids (Verbindung 7.HCl).

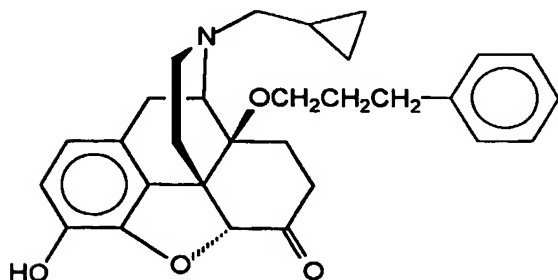


Verbindung 7

Eine Lösung von Verbindung 2.HCl (336 mg, 0,64 mmol) in 5 ml 48% HBr wurde 15 min rückflußerhitzt. Danach wurde die Lösung abgekühlt, auf ca. 50 ml Eis gegossen, mit konz. NH_4OH alkalisiert und mit Dichlormethan (3 x 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchloridlösung (4 x 50 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (210 mg braunes Schaumharz) wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel; CH_2Cl_2 / MeOH / konz. NH_4OH 250 : 2 : 0,5) gereinigt, der ölige Eindampfrückstand in 50 ml Ether gelöst und durch Zugabe von etherischer HCl bis zur sauren Reaktion gefällt. Ausbeute 79 mg (34%) der Verbindung 7.HCl als farblose Kristalle. Fp. > 227 °C (Zers.); MS (CI): 474 ($\text{M}^+ + 1$); IR (KBr): 1725 ($\text{C}=\text{O}$) cm^{-1} ; ^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ in ppm): δ 9,51 (s, OH), 8,30 (s, breit, HN^+), 7,29-7,18 (m, 5 arom. H), 6,70 (d, 1 arom. H, $J = 8,4$ Hz), 6,63 (d, 1 arom. H, $J = 8,4$ Hz), 4,86 (s, CH-5).

Beispiel 8

Synthese des 17-Cyclopropylmethyl-4,5 α -epoxy-3-hydroxy-14 β -(3-phenylpropyloxy)morphinan-6-on Hydrochlorids (Verbindung 8.HCl).



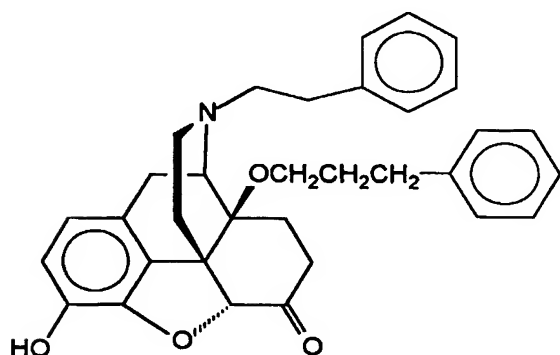
Verbindung 8

Eine Lösung von Verbindung 3.HCl (600 mg, 1,26 mmol) in 5 ml 48% HBr wurde 12 min rückflußerhitzt. Danach wurde die Lösung abgekühlt, auf ca. 50 ml Eis gegossen, mit konz. NH_4OH alkalisiert und mit Dichlormethan (3 x 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchloridlösung (4 x 50 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Das erhaltene braune Öl

wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel; CH_2Cl_2 / MeOH / konz. NH_4OH 250 : 2 : 0,5) gereinigt, der ölige Eindampfrückstand in 50 ml Ether gelöst und durch Zugabe von etherischer HCl bis zur sauren Reaktion gefällt. Umkristallisation aus Isopropanol gab 200 mg (34%) der reinen Verbindung 8.HCl als farblose Kristalle. Fp. 175-178 °C; MS (CI): 460 ($\text{M}^+ + 1$); IR (KBr): 1725 ($\text{C}=\text{O}$) cm^{-1} ; ^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ in ppm): δ 9,52 (s, OH), 8,20 (s, breit, HN^+), 7,30-7,18 (m, 5 arom. H), 6,71 (d, 1 arom. H, $J = 8,0$ Hz), 6,64 (d, 1 arom. H, $J = 8,0$ Hz), 4,89 (s, CH-5).

Beispiel 9

Synthese des 4,5 α -Epoxy-3-hydroxy-17-(2-phenylethyl)-14 β -(3-phenylpropyloxy)morphinan-6-on Hydrochlorids (Verbindung 9·HCl).



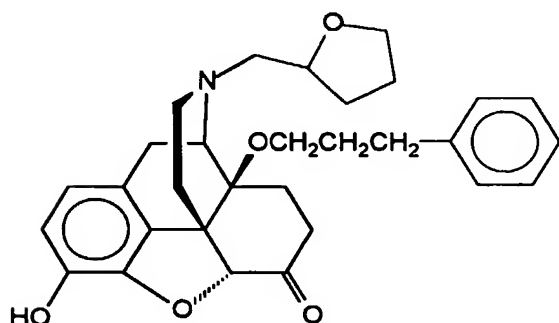
Verbindung 9

Eine Lösung von Verbindung 4.HCl (1,79 g, 3,2 mmol) in 5 ml 48% HBr wurde 15 min rückflußerhitzt. Danach wurde die Lösung abgekühlt, auf ca. 50 ml Eis gegossen, mit konz. NH_4OH alkalisiert und mit Dichlormethan (3 x 60 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchloridlösung (4 x 60 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Das erhaltene braune Öl (1,02 g) wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel; CH_2Cl_2 / MeOH / konz. NH_4OH 250 : 2 : 0,5) gereinigt, der ölige Eindampfrückstand in 50 ml Ether gelöst und durch Zugabe von etherischer HCl bis zur sauren Reaktion gefällt. Ausbeute 247 mg (15%) der reinen Verbindung 9.HCl als farblose Kristalle. Fp. >218 °C (Zers.); MS (CI): 510 ($\text{M}^+ + 1$); IR (KBr): 1725 ($\text{C}=\text{O}$) cm^{-1} ; ^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ in ppm): δ 9,51 (s, OH),

8,84 (s, breit, HN^+), 7,39-7,17 (m, 10 arom. H), 6,72 (d, 1 arom. H, $J = 8,4$ Hz), 6,66 (d, 1 arom. H, $J = 8,4$ Hz), 4,87 (s, CH-5).

Beispiel 10

Synthese des 4,5 α -Epoxy-17-[2-((R,S)-tetrahydrofuran-2-yl)methyl]-3-hydroxy-14 β -(3-phenylpropyloxy)morphinan-6-on Hydrochlorids (Verbindung **10**·HCl).

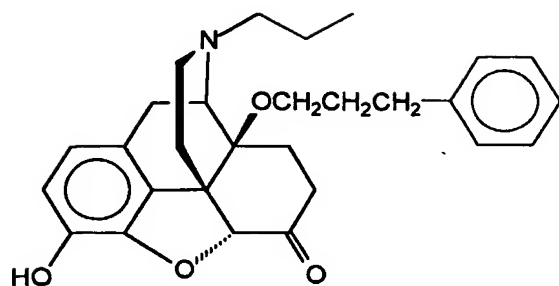


Verbindung **10**

Eine Lösung von Verbindung **5**·HCl (600 mg, 1,11 mmol) in 5 ml 48% HBr wurde 15 min rückflußerhitzt. Danach wurde die Lösung abgekühlt, auf ca. 50 ml Eis gegossen, mit konz. NH_4OH alkalisiert und mit Dichlormethan (3 x 60 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchloridlösung (4 x 60 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Das erhaltene braune Öl (0,52 g) wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel; CH_2Cl_2 / MeOH / konz. NH_4OH 250 : 2 : 0,5) gereinigt, der ölige Eindampfrückstand in 50 ml Ether gelöst und durch Zugabe von etherischer HCl bis zur sauren Reaktion gefällt. Ausbeute 210 mg (36%) der Verbindung **10**·HCl als farblose Kristalle. Fp. 170-172 °C; MS (CI): 490 ($\text{M}^+ + 1$); IR (KBr): 1725 ($\text{C}=\text{O}$) cm^{-1} ; ^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ in ppm): δ 9,45 (s, OH), 8,45 und 7,85 (s, breit, HN^+), 7,30-7,21 (m, 5 arom. H), 6,70-6,65 (m, 2 arom. H), 4,90 und 4,87 (2 s, CH-5).

Beispiel 11

Synthese des 4,5 α -Epoxy-3-hydroxy-14 β -(3-phenylpropyloxy)-17-propylmorphinan-6-on Hydrochlorids (Verbindung **11**·HCl).

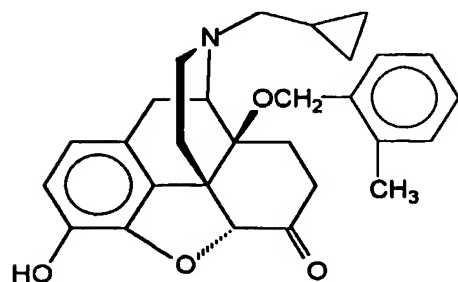


Verbindung 11

Ein Gemisch von Verbindung 6.HCl (308 mg, 0,64 mmol) und 35 mg 10 % Pd/C Katalysator in 50 ml Methanol wurde 3 h bei 30 psi und Raumtemperatur hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und mit 50 ml Methanol gewaschen. Das Filtrat wurde eingedampft. Der Eindampfrückstand, ein farbloses Schaumharz, wurde in 30 ml Ether gelöst und durch Zugabe von etherischer HCl bis zur sauren Reaktion als Hydrochlorid gefällt. Ausbeute: 295 mg (95%) farblose Kristalle der Verbindung 11.HCl. Fp. 162-163 °C; MS (CI): 460 ($M^+ + 1$); IR (KBr): 1725 (C=O) cm^{-1} ; ^1H -NMR (DMSO- d_6 , δ in ppm): δ 9,51 (s, OH), 8,50 (s, breit, HN^+), 7,30-7,18 (m, 5 arom. H), 6,75 (d, 1 arom. H, $J = 8,4$ Hz), 6,64 (d, 1 arom. H, $J = 8,4$ Hz), 4,86 (s, CH-5), 0,94 (t, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J = 7$ Hz).

Beispiel 12

Synthese des 17-Cyclopropylmethyl-4,5 α -epoxy-3-hydroxy-14 β -[(2-methylbenzyl)oxy]-morphinan-6-on Hydrochlorids (Verbindung 12.HCl).



Verbindung 12

Eine Lösung von Tritylbromid (3,8 g, 11,86 mmol), Triethylamin (2,41 ml, 15,99 mmol), DMAP (14 mg, 0,21 mmol) und 17-Cyclopropylmethyl-4,5 α -epoxy-3,14 β -

dihydroxymorphinan-6-spiro-2'-(1,3-dioxolan) (Schmidhammer et al. Heterocycles 1998, 49, 489-497) (3,0 g, 7,78 mmol) in CH_2Cl_2 (80 ml) wurde 24 h rückflußerhitzt, gekühlt und mit H_2O (2 x 100 ml) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden eingedampft und der Rückstand (7,11 g gelbliche Kristalle) aus MeOH (15 ml) umkristallisiert. Ausbeute 4,15 g (85%) 17-Cyclopropylmethyl-4,5 α -epoxy-14 β -hydroxy-3-triphenylmethoxymorphinan-6-spiro-2'-(1,3-dioxolan). Fp 203-205 °C ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,50-7,15 (m, 15 arom. H), 6,60 (d, 1 arom. H, $J = 8,2$ Hz), 6,30 (d, 1 arom. H, $J = 8,2$ Hz), 6,13 (s, breit, OH), 4,37 (s, CH-5), 4,12-3,80 (m, 4H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); CI-MS: m/z 628 ($\text{M}^+ + 1$).

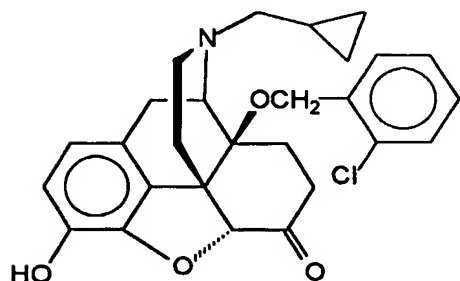
NaH (312 mg, 13,34 mmol) (erhalten aus 520 mg einer 60% NaH-Dispersion in Öl durch Waschen mit Petrolether) wurde einer Lösung von 17-Cyclopropylmethyl-4,5 α -epoxy-14 β -hydroxy-3-triphenylmethoxymorphinan-6-spiro-2'-(1,3-dioxolan) (2,0 g, 3,18 mmol) in wasserfreiem N,N-Dimethylformamid (20 ml) unter N_2 bei 0° C (Badtemperatur) unter Rühren zugesetzt. Nach 20 min wurde 2-Methylbenzylbromid (0,64 ml, 5,4 mmol) zugefügt und das resultierende Gemisch bei Raumtemperatur 20 h gerührt. Überschüssiges NaH wurde durch Zugabe von kleinen Eisstückchen zerstört und dann das Gemisch mit H_2O (80 ml) verdünnt und mit CH_2Cl_2 (1 x 40 ml, 2 x 30 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit H_2O (3 x 100 ml) gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4), und eingedampft. Der Rückstand (1,8 g orangefarbenes Öl) wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel; $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{conc. NH}_4\text{OH}$ 250 : 2 : 0,5) gereinigt. Es wurden 480 mg eines gelblichen Öls erhalten, welche aus MeOH kristallisiert wurden. Ausbeute 304 mg (13%) reines 17-Cyclopropylmethyl-4,5 α -epoxy-14 β -[(2-methylbenzyl)oxy]-3-(triphenylmethoxy)morphinan-6-spiro-2'-(1,3-dioxolan). Fp 180-182 °C; ^1H -NMR ($\text{Me}_2\text{SO}-d_6$): δ 7,30-7,15 (m, 19 arom. H), 6,31 (d, 1 arom. H, $J = 8,2$ Hz), 6,23 (d, 1 arom. H, $J = 8,2$ Hz), 4,68 (d, 1H, OCH_2Ar , $J = 10,2$ Hz), 4,22 (d, 1H, OCH_2Ar , $J = 10,2$ Hz), 4,17 (s, CH-5), 4,05-3,50 (m, 4H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 2,33 (s, 3H, MePh); CI-MS: m/z 733 ($\text{M}^+ + 1$).

Eine Lösung von 17-Cyclopropylmethyl-4,5 α -epoxy-14 β -[(2-methylbenzyl)oxy]-3-(triphenylmethoxy)morphinan-6-spiro-2'-(1,3-dioxolan) (300 mg, 0,67 mmol) in MeOH (5 ml) und konz. HCl (0.5 ml) wurde 10 h rückflußerhitzt. Nach dem Abkühlen mit Eis wurde die Lösung mit konz. NH_4OH alkalisiert und mit CH_2Cl_2 (1 x 30 ml, 2 x 20 ml)

extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit H₂O gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (165 mg gelbliches Öl) wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel; CH₂Cl₂/MeOH/conc. NH₄OH 250 : 2 : 0.5) gereinigt. Es wurden 80 mg eines farblosen Öls erhalten, das in Ether gelöst und durch Zugabe von etherischer HCl bis zur sauren Reaktion als Hydrochlorid gefällt wurde. Ausbeute 70 mg (23%) reine Verbindung 12.HCl. Fp 198-200 °C; ¹H NMR (Me₂SO-*d*₆): δ 9,50 (s, OH), 8,60 (s, *NH), 7,67-7,22 (m, 4 arom. H), 6,74 (d, 1 arom. H, J = 8 Hz), 6,69 (d, 1 arom. H, J = 8 Hz), 5,16 (s, C-5 H), 2,31 (s, 3H, MePh); CI-MS: *m/z* 446 (M⁺+1).

Beispiel 13

Synthese des 14β-[(2-Chlorbenzyl)oxy]-17-(cyclopropylmethyl)-4,5α-epoxy-3-hydroxymorphinan-6-on Hydrochlorids (Verbindung 13.HCl).



Verbindung 13

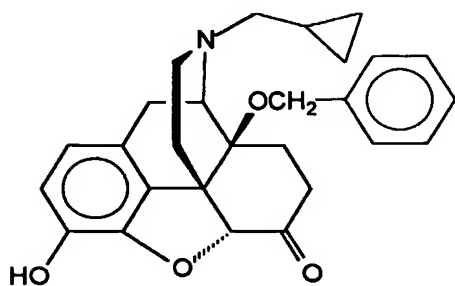
Ein Gemisch von 17-Cyclopropylmethyl-4,5α-epoxy-3,14β-dihydroxymorphinan-6-spiro-2'-(1,3-dioxolan) (Schmidhammer et al. Heterocycles 1998, 49, 489-497) (6,9 g, 17,9 mmol), K₂CO₃ (6,7 g, 48,48 mmol), Benzylbromid (2,34 ml, 19,66 mmol) und wasserfreies N,N-Dimethylformamid (70 ml) wurde unter N₂ und bei Raumtemperatur 22 h gerührt. Das anorganische Material wurde abfiltriert und das Filtrat eingedampft. Der Rückstand wurde in CH₂Cl₂ (80 ml) gelöst, mit H₂O (7 x 50 ml) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (8,2 g farblose Kristalle) wurde aus MeOH umkristallisiert. Ausbeute 7,37 g (87%) 3-Benzylloxy-17-cyclopropylmethyl-4,5α-epoxy-14f-hydroxymorphinan-6-spiro-2'-(1,3-dioxolan). Fp 130-131 °C; ¹H NMR (CDCl₃): δ 7,42-7,27 (m, 5 arom. H), 6,75 (d, 1 arom. H, J = 8,3 Hz), 6,54 (d, 1 arom. H, J = 8,3 Hz), 5,17 (d, 1H, OCH₂Ph, J = 11,7 Hz), 5,10 (d, 1H, OCH₂Ph, J = 11,7 Hz), 4,58 (s, C-5 H), 4,19-3,73 (m, 4H, OCH₂CH₂O); CI-MS: *m/z* 476 (M⁺+1).

Ein Gemisch von 3-(Benzyloxy)-17-(cyclopropylmethyl)-4,5 α -epoxy-14 β -hydroxy morphinan-6-spiro-2'-(1,3-dioxolane) (5,82 g, 12,2 mmol), NaH (1,47 g, 61,3 mmol; erhalten aus 2,45 g einer 60% NaH Dispersion in Öl durch Waschen mit Petrolether) and 100 ml wasserfreies N,N-Dimethylformamid wurde unter N₂ bei 0 – 5 °C (Badtemperatur) 25 min gerührt. 2-Chlorbenzylbromid (3,16 ml, 24,3 mmol) wurde zugefügt und das resultierende Gemisch 4 h (1h bei 0 – 5° C, 3 h bei Raumtemperatur) gerührt. Überschüssiges NaH wurde durch Zugabe von kleinen Eisstückchen zerstört, und dann das Gemisch mit H₂O (350 ml) verdünnt und mit CH₂Cl₂ (1 x 250 ml, 3 x 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit H₂O (3 x 100 ml) und gesättigter Natriumchloridlösung (2 x 50 ml) gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄), und eingedampft. Der Rückstand (8,3 g gelbliches Öl) wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel; CH₂Cl₂/MeOH/conc. NH₄OH 250 : 4 : 0,5) gereinigt. Es wurden 4.75 g (65%) reines 3-(Benzyloxy)-14 β -[(2-chlorobenzyl)oxy]-17-cyclopropylmethyl-4,5 α -epoxymorphinan-6-spiro-2'-(1,3-dioxolan) als farbloses erhalten, welches für die nächste synthetische Stufe als solches verwendet wurde. ¹H-NMR (Me₂SO-*d*₆) δ 7,71-7,31 (m, 9 arom. H), 6,79 (d, 1 arom. H, J = 8,0 Hz), 6,57 (d, 1 arom. H, J = 8,0 Hz), 5,14 (d, 1H, OCH₂Ar, J = 11,6 Hz), 5,07 (d, 1H, OCH₂Ar, J = 11,6 Hz), 4,81 (d, 1H, OCH₂Ar, J = 12 Hz), 4,50 (s, C₅-H), 4,46 (d, 1H, OCH₂Ar, J = 12 Hz), 4,01-3,74 (m, 4H, OCH₂CH₂O).

Eine Lösung von 3-Benzyloxy-14 β -[(2-chlorobenzyl)oxy]-17-cyclopropylmethyl-4,5 α -epoxymorphinan-6-spiro-2'-(1,3-dioxolan) (5,50 g, 9,16 mmol) in MeOH (52 ml) und konz. HCl (23 ml) wurde 2,5 h rückflußerhitzt. Nach dem Abkühlen mit Eis wurde die Lösung mit konz. NH₄OH alkalisiert und mit CH₂Cl₂ (1 x 200 ml, 1 x 100 ml, 2 x 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit H₂O gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (5,54 g gelbliches Öl) wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel; CH₂Cl₂/MeOH/conc. NH₄OH 250 : 3 : 0,5) gereinigt und so 2,69 g (63%) reines 14 β -[(2-Chlorobenzyl)oxy]-17-(cyclopropylmethyl)-4,5 α -epoxy-3-hydroxymorphinan-6-on (Verbindung **13**) erhalten. Ein Teil wurde in Ether gelöst und mit etherischer HCl versetzt. Es wurde Verbindung **13**.HCl isoliert: Fp 165-168 °C; ¹H-NMR (Me₂SO-*d*₆) δ 8,63 (br. s, OH), 7,96 (s, 1H, *NH), 7,50-7,30 (m, 4 arom. H), 6,74 (d, 1 arom. H, J = 8Hz) 6,69 (d, 1 arom. H, J = 8 Hz), 5,19 (s, C₅-H), 4,87 (d, 1H, OCH₂Ar, J = 11,6 Hz), 4,81 (d, 1H, OCH₂Ar, J = 11,6 Hz); CI-MS: *m/z* 466 (M⁺+1).

Beispiel 14

Synthese des 14 β -Benzyloxy-17-cyclopropylmethyl-4,5 α -epoxymorphinan-6-ons (Verbindung **14**.HBr)

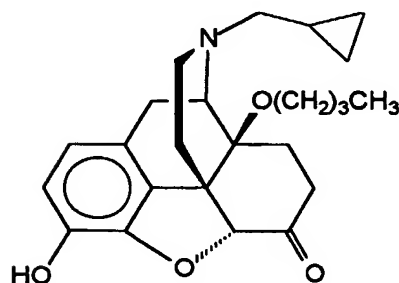


Verbindung **14**

Eine Lösung von 3,14 β -Dibenzyloxy-17-cyclopropylmethyl-4,5 α -epoxymorphinan-6-spiro-2'-(1,3-dioxolan) (Schmidhammer et al. Heterocycles 1998, 49, 489-497) (10,0 g, 17,68 mmol) in MeOH (200 ml) / H₂O (250 ml) / konz. HCl (50 ml) wurde 4 h rückflußerhitzt. Nach dem Abkühlen mit Eis wurde die Lösung mit konz. NH₄OH alkalisiert und mit CH₂Cl₂ (1 x 100 ml, 2 x 25 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit H₂O gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (8,48 g schwach braunes Schaumharz) wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel; CH₂Cl₂/MeOH/conc. NH₄OH 90 : 9 : 1) gereinigt und so 6,28 g 3,14 β -dibenzyloxy-17-cyclopropylmethyl-4,5 α -epoxymorphinan-6-on (Schmidhammer et al. Heterocycles 1998, 49, 489-497) als farbloses Schaumharz und 1,14 g (18%) der Verbindung **14** als schwach gelbes Schaumharz erhalten. Ein Teil der Verbindung **14** wurde in üblicher Weise mittels 48% HBr in das Hydrobromid (Verbindung **14**.HBr) umgewandelt. Fp >210 °C (Zers.); ¹H NMR (Me₂SO-*d*₆) δ 9,48 (s, OH), 8,31 (s, *NH), 7,56-7,32 (m, 5 arom. H), 6,72 (d, 1 arom. H, J = 8 Hz), 6,68 (d, 1 arom. H, J = 8 Hz), 5,10 (s, C-5 H), 4,70 (d, 1H, OCH₂Ph, J = 10,4 Hz), 4,25 (d, 1H, OCH₂Ph, J = 10,4 Hz); CI-MS: *m/z* 432 (M⁺+1).

Beispiel 15

Synthese des 14 β -Butoxy-17-cyclopropylmethyl-4,5 α -epoxy-3-hydroxymorphinan-6-on Hydrochlorids (Verbindung **15**·HCl)



Verbindung 15

Zu einer eisgekühlten, gerührten Lösung von 3-Benzoyloxy-17-cyclopropylmethyl-4,5 α -epoxy-14 β -hydroxymorphinan-6-spiro-2'-(1,3-dioxolan) (s. Beispiel 13) (10,70 g, 22,5 mmol) in 200 ml wasserfreiem N,N-Dimethylformamid wurde unter Stickstoff NaH (2,8 g, 118 mmol; aus 4,2 g 60%iger NaH-Dispersion durch Waschen mit Petrolether erhalten) hinzugefügt. Nach 15 min wurde trans-Crotylbromid (27 mmol, 3,2 ml einer 85%igen trans-Crotylbromidlösung) zugegeben und 3,5 h lang (1 h bei 0 - 5 °C, 2,5 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Zerstörung von überschüssigem NaH durch Zugabe von kleinen Eisstücken wurde die Mischung auf 500 ml H₂O gegossen und mit CH₂Cl₂ (3 x 100 ml, 2 x 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit H₂O (3 x 200 ml) und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Der Eindampfrückstand (13,85 g gelbes Öl) wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel; CH₂Cl₂ / MeOH / konz. NH₄OH (250 / 3 / 0,5) gereinigt. Der Eindampfrückstand (7,11 g gelbes Öl) wurde in Ether gelöst und durch Zugabe von etherischer HCl wurde 3-Benzoyloxy-14 β -[(E)-(but-2enyl)oxy]-17-cyclopropylmethyl-4,5 α -epoxymorphinan-6-spiro-2'-(1,3-dioxolan) als Hydrochlorid gefällt. Ausbeute: 6.85 g (54%). Fp 135 - 139 °C; ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 8,11 (s, breit, *NH), 7,50 – 7,25 (m, 5

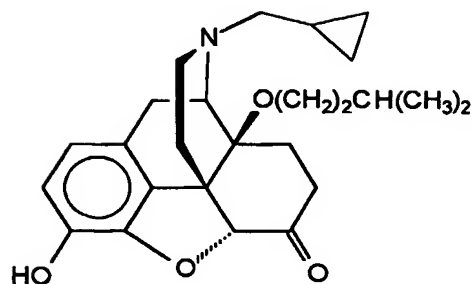
arom. H), 6,92 (d, 1 arom. H, $J = 8,4$ Hz), 6,68 (d, 1 arom. H, $J = 8,4$ Hz), 5,79 (m, 2 olefin. H), 5,14 (s, 2 H, C_3OCH_2), 4,59 (s, C_5-H), 4,20 – 3,72 (m, 6 H, $C_6-(OCH_2)_2$, $C_{14}OCH_2$), 1,72 (m, 3 H, $CH=CHCH_3$); MS (CI): m/z 530 ($M^+ + 1$)

Ein Gemisch von 3-Benzoyloxy-14 β -[(E)-(but-2-enyl)oxy]-17-cyclopropylmethyl-4,5 α -epoxymorphinan-6-spiro-2'-(1,3-dioxolan) Hydrochlorid (6,27 g, 11 mmol), 630 mg 10% Pd/C-Katalysator und 100 ml MeOH wurde bei Raumtemperatur und 30 psi 2 h hydriert. Anschließend wurde der Katalysator abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Der Eindampfrückstand (rötlich gefärbte Kristalle) wurde mit rückflußkochendem MeOH behandelt. Ausbeute 4,17 g (79%) farblose Kristalle 14 β -Butoxy-17-cyclopropylmethyl-4,5 α -epoxy-3-hydroxymorphinan-6-spiro-2'-(1,3-dioxolan) Hydrochlorid. Fp 247 - 252 °C; 1H -NMR (DMSO- d_6): δ 9,23 (s, 1 H, OH), 7,87 (s, breit, 1 H, *NH), 6,68 (d, 1 arom. H, $J = 8,2$ Hz), 6,57 (d, 1 arom. H, $J = 8,2$ Hz), 4,49 (s, C_5-H), 4,11 – 3,55 (m, 4 H, $C_6(OCH_2)_2$), 0,95 (t, 3 H, CH_2CH_3 , $J = 7,4$ Hz); MS (CI): m/z 443 ($M^+ + 1$).

Eine Lösung von 14 β -Butoxy-17-cyclopropylmethyl-4,5 α -epoxy-3-hydroxymorphinan-6-spiro-2'-(1,3-dioxolan) Hydrochlorid (4,07 g, 8,5 mmol) in 100 ml MeOH / H₂O / konz. HCl (50 : 85 : 15) wurde 4 h rückflußerhitzt. Nach Zugabe von H₂O (70 ml) und Alkalisierung mit konz. NH₄OH wurde mit CH₂Cl₂ (3 x 60 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit H₂O und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Der Eindampfrückstand (3,63 g braunes Öl) wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, CH₂Cl₂ / MeOH / konz. NH₄OH (250 : 3,5 : 0,5)) gereinigt. Ein Teil des Eindampfrückstandes (2,71 g farblores Schaumharz, 80%) wurde in Ether gelöst und durch Zugabe von etherischer HCl wurde Verbindung 15·HCl (2,46 g) als Reinsubstanz erhalten. Fp 240 °C (Zers.); IR (KBr): 1725 (CO) cm^{-1} ; 1H -NMR (DMSO- d_6): δ 9,50 (s, OH), 8,15 (s, breit, *NH), 6,71 (d, 1 arom. H, $J = 8,0$ Hz), 6,65 (d, 1 arom. H, $J = 8,0$ Hz), 4,93 (s, C_5-H), 0,95 (t, 3 H, CH_2CH_3 , $J = 7,2$ Hz); MS (CI): m/z 399 ($M^+ + 1$)

Beispiel 16

Synthese des 17-Cyclopropylmethyl-4,5 α -epoxy-3-hydroxy-14 β -[(3-methylbutyl)oxy]morphinan-6-on Hydrochlorids (Verbindung 16·HCl)



Verbindung 16

Zu einer eisgekühlten, gerührten Lösung von 3-Benzoyloxy-17-cyclopropylmethyl-4,5 α -epoxy-14 β -hydroxymorphinan-6-spiro-2'-(1,3-dioxolan) (s. Beispiel 13) (4,0 g, 8,4 mmol) in 200 ml wasserfreiem N,N-Dimethylformamid wurde unter Stickstoff NaH (840 mg, 35 mmol; aus 1,4 g 60%iger NaH-Dispersion durch Waschen mit Petrolether erhalten) hinzugefügt. Nach 15 min wurde 3,3-Dimethylallylbromid (1,95 ml, 16,8 mmol) zugegeben und 19 h lang (1 h bei 0 - 5 °C, 18 h bei Raumtemperatur) gerührt. Nach der Zerstörung von überschüssigem NaH durch Zugabe von kleinen Eisstücken wurde die Mischung auf 200 ml H₂O gegossen und mit CH₂Cl₂ (1 x 70 ml, 3 x 40 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit H₂O (3 x 150 ml) und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Der Eindampfrückstand (4,8 g gelbbraunes Öl) wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel; CH₂Cl₂ / MeOH / konz. NH₄OH 250 : 3 : 0,5) gereinigt.

Das erhaltene Öl wurde in Ether gelöst und durch Zugabe von etherischer HCl wurde 3-Benzoyloxy-17-cyclopropylmethyl-4,5 α -epoxy-14 β -[(3-methylbut-2-enyl)oxy]morphinan-6-spiro-2'-(1,3-dioxolan) Hydrochlorid als Reinsubstanz erhalten. Ausbeute 3,81 g (78%). Fp 126 - 129 °C; ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 8,15 (s, breit, ⁺NH), 7,45 – 7,25 (m, 5 arom. H), 6,92 (d, 1 arom. H, J = 8,0 Hz), 6,68 (d, 1 arom. H, J = 8,0 Hz), 5,51 (m, 1 olefin. H), 5,14 (s, 2 H, C₃OCH₂), 4,58 (s, C₅-H), 3,92 – 3,44 (m, 4 H, C₆(OCH₂)₂), 1,76 (s, 3 H, CH=CCH₃), 1,67 (s, 3 H, CH=CCH₃); MS (CI): m/z 544 (M⁺ + 1).

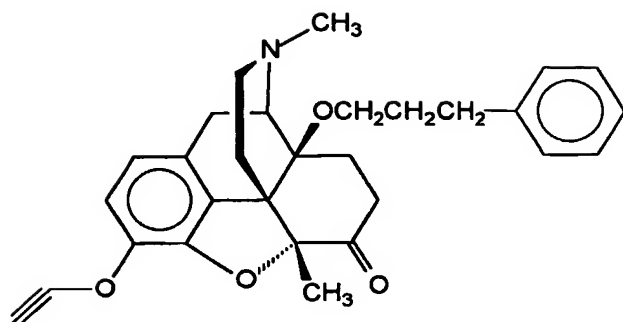
Ein Gemisch von 3-Benzoyloxy-17-cyclopropylmethyl-4,5 α -epoxy-14 β -[(3-methylbut-2-enyl)oxy]morphinan-6-spiro-2'-(1,3-dioxolan) Hydrochlorid (4,01 g, 6,9 mmol), 400 mg 10%iger Pd/C-Katalysator und 100 ml MeOH wurde bei Raumtemperatur und 30 psi 2,5

h hydriert. Anschließend wurde der Katalysator abfiltriert und das Filtrat eingedampft. Der Eindampfrückstand wurde mit Ether behandelt, der unlösliche Anteil abfiltriert, und das Filtrat mit etherischer HCl versetzt und so 17-Cyclopropylmethyl-4,5 α -epoxy-3-hydroxy-14 β -[(3-methylbutyl)oxy]morphinan-6-spiro-2'-(1,3-dioxolan) Hydrochlorid als Reinsubstanz erhalten. Ausbeute 2,24 g (66%). Fp 191 - 193 °C; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 9,22 (s, OH), 7,83 (s, breit, *NH), 6,69 (d, 1 arom. H, J = 8,0 Hz), 6,58 (d, 1 arom. H, J = 8,0 Hz), 4,47 (s, C₅-H), 4,08 – 3,50 (m, 4 H, C₆(OCH₂)₂), 0,96 (d, 3 H, CHCH₃, J = 4,8 Hz), 0,92 (d, 3 H, CHCH₃, J = 4,8 Hz); MS (CI): m/z 457 (M⁺ + 1).

Eine Lösung von 17-Cyclopropylmethyl-4,5 α -epoxy-3-hydroxy-14 β -[(3-methylbutyl)oxy]morphinan-6-spiro-2'-(1,3-dioxolan) Hydrochlorid (2,8 g, 5,7 mmol) in 110 ml MeOH / H₂O / konz. HCl (4 : 5 : 1) wurde 4,5 h rückflußerhitzt. Nach Zugabe von H₂O (80 ml) und Alkalisierung mit konz. NH₄OH wurde mit CH₂Cl₂ (1 x 80 ml, 3 x 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit H₂O und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Der Eindampfrückstand (2,5 g braunes Öl) wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel; CH₂Cl₂ / MeOH / konz. NH₄OH (250 : 3 : 0,5)) gereinigt. Der Eindampfrückstand (2,21 g weißes Schaumharz) wurde in Ether gelöst und durch Zugabe von etherischer HCl wurde Verbindung 16.HCl als Reinsubstanz erhalten. Ausbeute 1,99 g (78%). Fp 168 - 170 °C; IR (KBr): 1725 (CO) cm⁻¹; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 9,50 (s, OH), 8,08 (s, breit, *NH), 6,72 (d, 1 arom. H, J = 8,0 Hz), 6,66 (d, 1 arom. H, J = 8,0 Hz), 4,92 (s, C₅-H), 0,96 (d, 3 H, CHCH₃, J = 3,8 Hz), 0,93 (d, 3 H, CHCH₃, J = 3,8 Hz); MS (CI): m/z 412 (M⁺ + 1).

Beispiel 17

Synthese des 4,5 α -Epoxy-5 β ,17-dimethyl-14 β -[(3-phenylpropyl)oxy]-3-[(prop-2-ynyl)oxy]morphinan-6-on Hydrochlorids (Verbindung 17.HCl)



Verbindung 17

NaH (0,72 g, 30,0 mmol; erhalten aus 1,2 g 60% NaH-Dispersion in Öl durch Waschen mit Petrolether) wurde einer Lösung von 14-hydroxy-5-methylcodeinon (Schmidhammer et al. *Helv. Chim. Acta* 1988, 73, S.642) (5,00 g, 15,27 mmol) in 30 ml wasserfreiem N,N-Dimethylformamid unter N₂ bei 0° C (Badtemperatur) unter Rühren zugefügt. Nach 25 min wurde eine Lösung von Cinnamylbromid (3,01 g, 15,27 mmol) in 20 ml N,N-Dimethylformamid zugetropft und das Gemisch 1,5 h bei 0° C (Badtemperatur) gerührt. Es wurden Eisstückchen zugesetzt, bis keine Wasserstoffentwicklung mehr festzustellen war, das Gemisch wurde auf 500 ml Wasser gegossen und mit Dichlormethan/Isopropanol (4:1) (1 x 150 ml, 3 x 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit H₂O (5 x 400 ml) und 1 x mit 250 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Eindampfrückstand (7,59 orangefärbiges Öl) wurde aus Isopropanol/Ether (1:1) (20 ml) kristallisiert. Ausbeute 3,03 g (45%) farblose Kristalle von 14-Cinnamyloxy-5-methylcodeinon (= 7,8-Didehydro-4,5 α -epoxy-3-methoxy-5 β ,17-dimethyl-14 β -{[(E/Z)-3-phenylprop-2-enyl]oxy}morphinan-6-on). Fp. >150 °C (Zers.); IR (KBr): 1675 (CO) cm⁻¹; ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ in ppm): δ 7,44-7,23 (m, 5 arom. H, 1 olef. H), 6,70 (d, 1 arom. H, J = 8.2 Hz), 6,62 (d, 1 arom. H, J = 8.2 Hz), 6,56 (d, 1 olef. H, -CH=CH-Ph, J = 15,7 Hz), 6,33 (dt, 1 olef. H, -CH=CH-Ph, J = 15,7 Hz), 6,10 (d, 1 olef. H, J = 10.0 Hz), 4,26 und 4,11 (2 dd, 2 H, C-14-OCH₂-, J = 5,0 und 10, 6 Hz), 3,70 (s, CH₃O), 2,36 (s, CH₃N), 1,61 (s, C5-CH₃); CI-MS: m/z 444 (M⁺+1).

Ein Gemisch von 14-Cinnamyloxy-5-methylcodeinon (3,44 g, 7,76 mmol), 10% Pd/C-Katalysator (350 mg) und 80 ml EtOH wurden 2 h bei einer Temperatur von 50 °C und 50 psi hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert, das Filtrat eingedampft und der

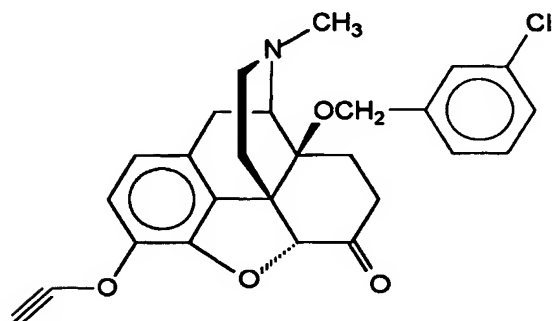
Rückstand (3,31 dunkles Öl) aus 10 ml EtOH kristallisiert. Ausbeute 2,52 g (73%) 4,5 α -Epoxy-3-methoxy-5 β ,17-dimethyl-14 β -[(3-phenylpropyl)oxy]morphinan-6-on (Verbindung **17a**). Fp. 126-128 °C; IR (KBr): 1720 (CO) cm⁻¹; ¹H –NMR (CDCl₃, δ in ppm): δ 7,32-7,17 (m, 5 arom. H), 6,67 (d, 1 arom. H, J = 8.2 Hz), 6,58 (d, 1 arom. H, J = 8.2 Hz), 3,87 (s, CH₃O), 2,34 (s, CH₃N), 1,65 (s, C5-CH₃); CI-MS: m/z 448 (M⁺+1).

Eine Lösung von 4,5 α -Epoxy-3-methoxy-5 β ,17-dimethyl-14 β -[(3-phenylpropyl)oxy]morphinan-6-on (2,23 g, 4,98 mmol) in 13 ml 48% HBr wurde 20 min rückflußerhitzt, dann abgekühlt und eingedampft. Der Eindampfrückstand wurde in 20 ml MeOH gelöst und eingedampft. Dieser Vorgang wurde 1 x wiederholt, wobei 2,48 g beige Kristalle erhalten wurden, welche aus 15 ml MeOH umkristallisiert wurden. Ausbeute 2,26 g (88%) 4,5 α -Epoxy-3-hydroxy-5 β ,17-dimethyl-14 β -[(3-phenylpropyl)oxy]morphinan-6-on Hydrobromid (Verbindung **17b**.HBr). Fp. > 270 °C (Zers.); IR (KBr): 1720 (CO) cm⁻¹; ¹H –NMR (DMSO-d₆, δ in ppm): δ 9,42 (s, OH), 8,58 (s, *NH), 7,36-7,16 (m, 5 arom. H), 6,69 (d, 1 arom. H, J = 8,2 Hz), 6,64 (d, 1 arom. H, J = 8,2 Hz), 2,97 (s, CH₃N), 1,65 (s, C5-CH₃); CI-MS: m/z 434 (M⁺+1).

Ein Gemisch aus 4,5 α -Epoxy-3-hydroxy-5 β ,17-dimethyl-14 β -[(3-phenylpropyl)oxy]morphinan-6-on Hydrobromid (380 mg, 0,88 mmol), Kaliumcarbonat (370 mg, 2,68 mmol), Propargylbromid (0,20 ml, 2,66 mmol) und 25 ml Aceton wurde unter N₂ 7 h rückflußerhitzt. Das anorganische Material wurde abfiltriert, das Filtrat eingedampft und der Rückstand (460 mg orangefarbenes Öl) mittels Säulenchromatographie (Kieselgel; CH₂Cl₂ / MeOH / konz. NH₄OH 250 : 2 : 0,5) gereinigt. Der Eindampfrückstand (350 mg gelbes Öl) wurde in Ether gelöst und mit etherischer HCl versetzt, wobei 220 mg (49%) der Verbindung **17**.HCl erhalten wurden. Fp. >130-133 °C; IR (KBr): 1727 (CO) cm⁻¹; ¹H –NMR (DMSO-d₆, δ in ppm): δ 9,38 (s, *NH), 7,34-7,19 (m, 5 arom. H), 6,92 (d, 1 arom. H, J = 8,4 Hz), 6,78 (d, 1 arom. H, J = 8,4 Hz), 4,81 (d, 2 H, HCCCH₂O-C3, J = 1 Hz), 3,59 (d, 1 H, HCCCH₂O-C3, J = 1 Hz), 2,94 (s, CH₃N), 1,53 (s, C5-CH₃); CI-MS: m/z 472 (M⁺+1).

Beispiel 18

Synthese des 14 β -[(3-Chlorbenzyl)oxy]-4,5 α -epoxy-17-methyl-3-[(prop-2-ynyl)oxy]-morphinan-6-on Hydrochlorids (**18**·HCl)



Verbindung 18

NaH (1,60 g, 66,76 mmol; aus 2,67 g 60%iger NaH-Dispersion durch Waschen mit Petrolether erhalten) wurde einer Lösung von 4,5 α -Epoxy-14 β -hydroxy-3-methoxy-17-methylmorphinan-6-spiro-2'-(1,3-dioxolan) (Lester et al. Tetrahedron 1965, 21. S. 771-778) (6,00 g, 16,69 mmol) in 100 ml wasserfreiem N,N-Dimethylformamid unter N₂ bei 0° C (Badtemperatur) unter Rühren zugefügt. Nach 15 min wurde 3-Chlorbenzylbromid (4,4 ml, 33,38 mmol) zugegeben und 24 h lang (1 h bei 0 - 5 °C, 23 h bei Raumtemperatur) gerührt. Nach der Zerstörung von überschüssigem NaH durch Zugabe von kleinen Eisstücken wurde die Mischung auf 300 ml H₂O gegossen und mit CH₂Cl₂ (1 x 100 ml, 3 x 40 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit H₂O (4 x 200 ml) und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Der Eindampfrückstand (13,36 g gelbes Öl) wurde aus MeOH kristallisiert und umkristallisiert. Ausbeute 4,29 g (53%) 14 β -[(3-Chlorbenzyl)oxy]-4,5 α -epoxy-3-methoxy-17-methylmorphinan-6-spiro-2'-(1,3-dioxolan) als farbloses Kristallisat. Fp. 131 - 133 °C; ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 7,58 – 7,26 (m, 4 arom. H), 6,74 (d, 1 arom. H, J = 8,1 Hz), 6,60 (d, 1 arom. H, J = 8,1 Hz), 4,55 (d, 1 H, C₁₄OCH₂, J = 11,8 Hz), 4,31 (d, 1 H, C₁₄OCH₂, J = 11,8 Hz), 4,42 (s, C₅-H), 4,10 – 3,61 (m, 4 H, C₆(OCH₂)₂), 3,78 (s, OCH₃), 2,30 (s, NCH₃); MS (CI): m/z 485 (M⁺ + 1).

Ein Gemisch von 14 β -[(3-Chlorbenzyl)oxy]-4,5 α -epoxy-3-methoxy-17-methylmorphinan-6-spiro-2'-(1,3-dioxolan) (3,00 g, 6,2 mmol), Natriumethanthiolat (2,32 g, 27.6 mmol)

und 30 ml wasserfreiem N,N-Dimethylformamid wurde 5 h lang unter N₂ bei 130 °C (Badtemperatur) gerührt und dann auf 400 ml H₂O gegossen und mit CH₂Cl₂ (1 x 100 ml, 3 x 60 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit H₂O (4 x 200 ml) und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Der Eindampfrückstand (3,36 g dunkelbraunes Öl 14β-[(3-Chlorbenzyl)oxy]-4,5α-epoxy-3-hydroxy-17-methylmorphinan-6-spiro-2'-(1,3-dioxolan)) konnte nicht zur Kristallisation gebracht werden. Daher wurde ein Teil (2,8 g) ohne weitere Reinigung zur Darstellung von 14β-[(3-Chlorbenzyl)oxy]-4,5α-epoxy-3-hydroxy-17-methylmorphinan-6-on verwendet. Der Rest (414 mg) wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel; CH₂Cl₂ / MeOH / konz. NH₄OH (250 : 2 : 0,5) gereinigt. Der Eindampfrückstand (352 mg gelbes Öl) wurde in Ether gelöst und durch Zugabe von etherischer HCl wurde 14β-[(3-Chlorbenzyl)oxy]-4,5α-epoxy-3-hydroxy-17-methylmorphinan-6-spiro-2'-(1,3-dioxolan) Hydrochlorid (250 mg) als Reinsubstanz gefällt. Fp. 202 - 205 °C; ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 9,28 (s, OH), 8,92 (s, breit, *NH), 7,60 – 7,36 (m, 4 arom. H), 6,70 (d, 1 arom. H, J = 8,2 Hz), 6,60 (d, 1 arom. H, J = 8,2 Hz), 4,59 (s, C₅-H), 4,76 (d, 1 H, C₁₄OCH₂, J = 11, 9 Hz), 4,57 (d, 1 H, C₁₄OCH₂, J = 11, 9 Hz), 4,11 – 3,61 (m, 4 H, C₆(OCH₂)₂), 2,88 (d, *NCH₃, J = 4,6 Hz); MS (CI): m/z 471 (M⁺ + 1).

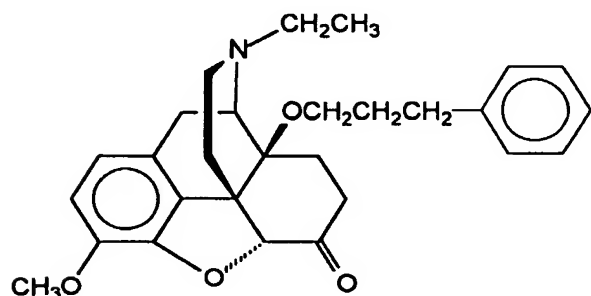
Eine Lösung von ungereinigtem 14β-[(3-Chlorbenzyl)oxy]-4,5α-epoxy-3-hydroxy-17-methylmorphinan-6-spiro-2'-(1,3-dioxolan) (2,8 g dunkelbraunes Öl) in 100 ml MeOH/H₂O/ konz. HCl (4 : 5 : 1) wurde 7 h lang rückflußerhitzt. Nach Zugabe von Eiswasser und Alkalisierung mit konz. NH₄OH wurde mit CH₂Cl₂ (3 x 60 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit H₂O (3 x 100 ml) und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Vom Eindampfrückstand (1,94 g braunes Schaumharz 14β-[(3-Chlorbenzyl)oxy]-4,5α-epoxy-3-hydroxy-17-methylmorphinan-6-on) wurde ein Teil (1,50 g) ohne weitere Reinigung für weitere Synthesen verwendet. Der Rest (443 mg) wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel; CH₂Cl₂ / MeOH / konz. NH₄OH (250 : 4 : 0,5) gereinigt. Der Eindampfrückstand (353 mg gelbes Schaumharz) wurde in Ether gelöst und durch Zugabe von etherischer HCl wurde 14β-[(3-Chlorbenzyl)oxy]-4,5α-epoxy-3-hydroxy-17-methylmorphinan-6-on Hydrochlorid (335 mg) als Reinsubstanz gefällt. Fp. 205 - 210 °C; IR (KBr): 1724 (CO) cm⁻¹; ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 9,55 (s, OH), 9,15 (s, breit, *NH), 7,70 – 7,25 (m, 4 arom. H), 6,73 (d, 1 arom. H, J = 8 Hz), 6,67 (d, 1 arom. H, J = 8 Hz), 5,10 (s, C₅-H), 4,87 (d, 1 H, OCH₂), J =

12,4 Hz), 4,68 (d, 1 H, OCH₂), J = 12,4 Hz), 2,93 (d, ¹NCH₃, J = 4,6 Hz); MS (CI): m/z 427 (M⁺ + 1).

Eine Gemisch von ungereinigtem 14β-[(3-Chlorbenzyl)oxy]-4,5α-epoxy-3-hydroxy-17-methylmorphinan-6-on (500 mg braunes Schaumharz), K₂CO₃ (485 mg, 3,51 mmol) und Propargylbromid (0,26 ml, 3,51 mmol) und 40 ml Aceton (mit 0.5% H₂O) wurde unter N₂ 3 h lang rückflußerhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das anorganische Material abfiltriert, mit CH₂Cl₂ gewaschen und das Filtrat eingedampft. Der Eindampfrückstand (538 mg braunes Öl) wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel; CH₂Cl₂ / MeOH / konz. NH₄OH (250 : 2 : 0.5)) gereinigt. Der Eindampfrückstand (337 mg gelbes Öl) wurde in Ether gelöst und durch Zugabe von etherischer HCl wurde 18·HCl als Reinsubstanz gefällt. Ausbeute 347 mg (74%). Fp. 145 - 150 °C; IR (KBr): 1717 (CO), 2118 (C≡C) cm⁻¹; ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 9,21 (s, breit, ¹NH), 7,71 – 7,32 (m, 4 arom. H), 6,96 (d, 1 arom. H, J = 8,4 Hz), 6,82 (d, 1 arom. H, J = 8,4 Hz), 5,20 (s, C₅-H), 4,89 (d, 1 H, C₁₄OCH₂, J = 12,1 Hz), 4,69 (d, 1 H, C₁₄OCH₂, J = 12,1 Hz), 4,84 (d, 2 H, C₃OCH₂, J = 2,2 Hz), 3,58 (t, 1 H, C≡CH, J = 2,2 Hz), 2,94 (d, ¹NCH₃, J = 4,4 Hz); MS (CI): m/z 465 (M⁺ + 1).

Beispiel 19

Synthese des 4,5α-Epoxy-17-ethyl-3-methoxy-14β-[(3-phenylpropyl)oxy]morphinan-6-ons
(Verbindung 19)

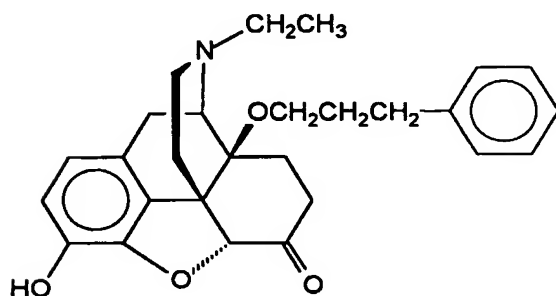


Verbindung 19

Ein Gemisch von 4,5 α -Epoxy-3-methoxy-14 β -[(3-phenylpropyl)oxy]morphinan-6-on Hydrochlorid (s. Beispiel 1) (4,0 g, 8,77 mmol), K₂CO₃ (8,0 g, 57,89 mmol), Ethyliodid (0,99 ml, 12,40 mmol) und 50 ml wasserfreiem N,N-Dimethylformamid wurde 5 h lang unter N₂ bei 80 °C (Badtemperatur) gerührt. Dann wurde vom anorganischen Rückstand abfiltriert, das Filtrat eingedampft und der Rückstand (4,7 g braunes Öl) mittels Säulenchromatographie (Kieselgel; CH₂Cl₂/MeOH/konz. NH₄OH: 8 l: (250/2/0,5)); 0,5 l: (250/3/0,5), (250/4/0,5), (250/6/0,5), (250/8/0,5), (250/10/0,5)) gereinigt. Der Eindampfrückstand (1,3 g, hellgelbes Öl) wurde aus MeOH kristallisiert. Ausbeute 1,2 g (30 %) Verbindung **19**. Fp. 95-101 °C; IR (KBr): 1719 (C=O) cm⁻¹; ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 7,30-7,13 (m, 5 arom. H), 6,73 (d, J = 8,2 Hz, 1 arom. H), 6,64 (d, J = 8,2 Hz, 1 arom. H), 4,76 (s, 1 H, C₅-H), 3,78 (s, 3 H, OCH₃), 0,96 (t, 3 H, N-CH₂-CH₃), J = 7 Hz); MS (CI): m/z 448 (M⁺+1).

Beispiel 20

Synthese des 4,5 α -Epoxy-17-ethyl-3-hydroxy-14 β -[(3-phenylpropyl)oxy]morphinan-6-on Hydrochlorids (Verbindung **20**.HCl)



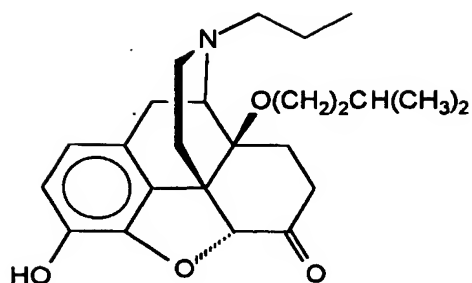
Verbindung **20**

Eine Lösung von Verbindung **19** (1,0 g, 2,23 mmol) in 48%iger HBr (10 ml) wurde 13 Minuten lang rückflusserhitzt. Nach dem Abkühlen wurde mit Wasser (50 ml) verdünnt, Eis zugesetzt, mit konz. NH₄OH alkalisiert und mit CH₂Cl₂ (5 x 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (3 x 50 ml) und NaCl-Lösung (1x 50 ml) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Der Eindampfrückstand (1,3 g, braunes Schaumharz) wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel; CH₂Cl₂/MeOH/konz. NH₄OH (250:2:0,5)) gereinigt. Der Eindampfrückstand (448 mg

gelbes Schaumharz) wurde in Ether gelöst, etherische HCl zugesetzt und Verbindung **20.HCl** isoliert. Ausbeute: 380 mg (36%). Fp. 178-180 °C; IR (KBr): 1724 (C=O) cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 9,14 (s, OH), 7,29-7,03 (m, 5 arom. H), 6,56 (d, 1 arom. H, $J = 8$ Hz), 6,50 (d, 1 arom. H, $J = 8$ Hz), 4,69 (s, $\text{C}_5\text{-H}$), 0,96 (t, 3 H, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_3$), $J = 7,2$ Hz); MS (CI): m/z 434 ($\text{M}^+ + 1$).

Beispiel 21

Synthese des 4,5 α -Epoxy-3-hydroxy-14 β -[(3-methylbutyl)oxy]-17-propylmorphinan-6-on Hydrochlorids (Verbindung **21.HCl**)



Verbindung 21

Eine Lösung von Naloxon-HCl·2H₂O (20,0 g, 50,0 mmol) und Methansulfonsäure (3,9 ml, 60,0 mmol) in 150 ml Ethylenglykol wurde bei einer Badtemperatur von 80-90 °C 18 h lang unter N₂ gerührt. Nach Zugabe von 200 ml Eiswasser und Alkalisierung mit konz. NH₄OH erfolgte Extraktion mit CH₂Cl₂ (2 x 100 ml, 2 x 50 ml). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit H₂O (2 x 100 ml) und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Der Eindampfrückstand (beige Kristalle) wurde mit siedendem MeOH behandelt, wobei 16,52 g (89%) farblose Kristalle von 4,5α-Epoxy-3,14β-dihydroxy-17-(prop-2-enyl)morphinan-6-spiro-2'-(1,3-dioxolan) erhalten wurden. Fp. 244 - 247 °C; ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 8,87 (s, C₃-OH), 6,54 (d, 1 arom. H, J = 8 Hz), 6,44 (d, 1 arom. H, J = 8 Hz), 5,93 – 5,70 (m, 1 olef. H), 5,27 – 5,04 (m, 2 olef. H), 4,79 (s, C₁₄-OH), 4,33 (s, C₅-H), 4,11 – 3,61 (m, 4 H, C₆(OCH₂)₂); MS (CI): m/z 372 (M⁺ + 1).

Ein Gemisch, bestehend aus 4,5α-Epoxy-3,14β-dihydroxy-17-(prop-2-enyl)morphinan-6-spiro-2'-(1,3-dioxolan) (16,0 g, 43,1 mmol), K₂CO₃ (16,2 g, 117 mmol), Benzylbromid (5,63 ml, 47,4 mmol) und 80 ml wasserfreiem N,N-Dimethylformamid, wurde unter N₂ 24 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Das anorganische Material wurde abfiltriert, mit CH₂Cl₂ gespült und das Filtrat eingedampft. Der Eindampfrückstand (weißes Kristallinat) wurde zur Entfernung des Lösungsmittels und des Benzylbromids 1 h lang mit rückflußkochendem Ether behandelt. Das abgekühlte Gemisch wurde abfiltriert, das verbleibende Kristallinat mit wenig kaltem Ether nachgewaschen und dann mit rückflußkochendem MeOH behandelt. Es wurden 12,53 g (63%) 3-Benzyl oxy-4,5α-epoxy-14β-hydroxy-17-(prop-2-enyl)morphinan-6-spiro-2'-(1,3-dioxolan) als farblose Kristalle erhalten. Fp. 142 - 144 °C; ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 7,50 – 7,22 (m, 5 arom. H),

6,77 (d, 1 arom. H, $J = 8,0$ Hz), 6,56 (d, 1 arom. H, $J = 8,0$ Hz), 5,95 – 5,68 (m, 1 H, 1 olef. H), 5,30 – 5,01 (m, 4 H, 2 olef. H, C_3OCH_2), 4,81 (s, OH), 4,40 (s, C_5-H), 4,08 – 3,65 (m, 4 H, $C_6(OCH_2)_2$); MS (CI): m/z 463 ($M^+ + 1$).

NaH (650 mg, 27 mmol) (erhalten aus 1,1 g 60% NaH-Dispersion in Öl durch Waschen mit Petrolether) wurde einer Lösung von 3-Benzylloxy-4,5 α -epoxy-14 β -hydroxy-17-(prop-2-enyl)morphinan-6-spiro-2'-(1,3-dioxolan) (5,00 g, 10,83 mmol) in 40 ml wasserfreiem N,N-Dimethylformamid unter N_2 bei 0° C (Badtemperatur) unter Rühren zugefügt. Nach 15 min wurde 3,3-Dimethylallylbromid (1,90 ml, 16,25 mmol) zugesetzt und das Gemisch zunächst für 1 h bei 0° C (Badtemperatur), dann bei nachlassender Kühlung für 4 Stunden weiter gerührt. Zum Beenden der Reaktion wurden Eisstückchen zugesetzt, bis keine Wasserstoffentwicklung mehr festzustellen war. Das Gemisch wurde auf 100 ml Wasser gegossen und mit Dichlormethan (3 x 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit H_2O (3 x 100 ml) und 250 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Eindampfrückstand (6,02 g gelbes Öl) wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel; $CH_2Cl_2/MeOH/konz. NH_4OH$ (250 : 2 : 0.5)) gereinigt. Der Eindampfrückstand (5,01 g hellgelbes Öl) wurde in Ether gelöst und durch Zugabe von etherischer HCl reines 3-Benzylloxy-4,5 α -epoxy-14 β -[(3-methylbut-2-enyl)oxy]-17-(prop-2-enyl)morphinan-6-spiro-2'-(1,3-dioxolan) Hydrochlorid gefällt. Ausbeute 4,83 g (79%); Fp. 122 - 124 °C; 1H -NMR ($DMSO-d_6$): δ 8,61 (s, breit, ^+NH), 7,50 – 7,25 (m, 5 arom. H), 6,92 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 arom. H), 6,70 (d, $^3J = 8,4$ Hz, 1 arom. H), 5,99 – 5,41 (m, 4 olefin. H), 5,14 (s, C_3-OCH_2), 4,57 (s, C_5-H), 1,75 (s, 3 H, $CH=CCH_3$), 1,66 (s, 3 H, $CH=CCH_3$); MS (CI): m/z 531 ($M^+ + 1$).

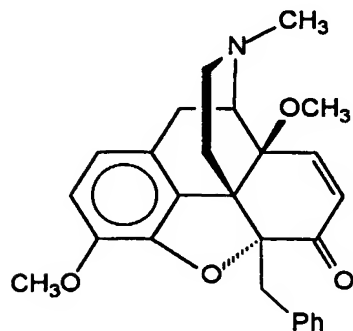
Ein Gemisch von 3-Benzylloxy-4,5 α -epoxy-14 β -[(3-methylbut-2-enyl)oxy]-17-(prop-2-enyl)morphinan-6-spiro-2'-(1,3-dioxolan) Hydrochlorid (4,59 g, 8,11 mmol), 460 mg 10% Pd/C-Katalysator und 100 ml MeOH wurde bei Raumtemperatur und 30 psi 4 h lang hydriert. Anschließend wurde der Katalysator abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Der Eindampfrückstand (schwachgraue Kristalle) wurde aus MeOH/ Et_2O umkristallisiert. Ausbeute 3,54 g (91%) reines 4,5 α -Epoxy-3-hydroxy-14 β -[(3-methylbutyl)oxy]-17-propylmorphinan-6-spiro-2'-(1,3-dioxolan) Hydrochlorid. Fp. 176 - 185 °C; 1H -NMR ($DMSO-d_6$): δ 9,22 (s, OH), 8,12 (s, breit, 1 H, ^+NH), 6,68 (d, $J = 8,0$ Hz,

1 arom. H), 6,58 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 arom. H), 4,46 (s, 1 H, C_5 -H), 4,11 – 3,62 (m, 4 H, $C_6(OCH_2)_2$), 0,99 – 0,85 (m, 9 H, $N^+(CH_2)_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$); MS (CI): m/z 445 ($M^+ + 1$).

Eine Lösung von 4,5 α -Epoxy-3-hydroxy-14 β -[(3-methylbutyl)oxy]-17-propylmorphinan-6-spiro-2'-(1,3-dioxolan) Hydrochlorid (3,40 g, 7,1 mmol) in 40 ml MeOH/H₂O/konz. HCl (50 : 85 : 15) wurde 4 h lang rückflußerhitzt. Nach Zugabe von H₂O (50 ml) und Alkalisierung mit konz. NH₄OH wurde mit CH₂Cl₂ (3 x 60 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit H₂O (2 x 100 ml) und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Der Eindampfrückstand (2,61 g dunkelbraunes Öl) wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel; CH₂Cl₂ / MeOH / konz. NH₄OH (250 : 3 : 0,5)) gereinigt. Vom Eindampfrückstand (1,77 g weißes Schaumharz, 62%) wurde ein Teil (1,39 g) in Ether gelöst und durch Zugabe von etherischer HCl 21.HCl (1,42 g) als Reinsubstanz gefällt. Fp. 175 - 185 °C (Zers.); IR (KBr): 1725 (CO) cm^{-1} ; ¹H-NMR (DMSO- d_6): δ 9,52 (s, OH), 8,33 (s, breit, ^{*}NH), 6,70 (d, 1 arom. H, $J = 8,2$ Hz), 6,65 (d, 1 arom. H, $J = 8,2$ Hz), 4,91 (s, C_5 -H), 1,00 – 0,85 (m, 9 H, $N^+(CH_2)_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$); MS (CI): m/z 401 ($M^+ + 1$).

Beispiel 22

Synthese des 5 β -Benzyl-14-methoxycodeinon Hydrochlorids (= 5 β -Benzyl-7,8-didehydro-4,5 α -epoxy-3,14 β -dimethoxy-17-methyl-morphinan-6-on Hydrochlorid) (Verbindung 22.HCl)



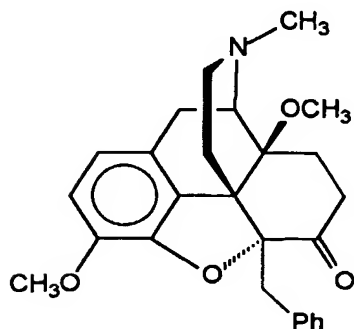
Verbindung 22

NaH (1,2 g, 50 mmol) (erhalten aus 2,0 g 60% NaH-Dispersion in Öl durch Waschen mit Petrolether) wurde einer Lösung von 5 β -Benzyl-14-hydroxycodeinon (M. Gates et al. J.

Org. Chem. 1989, 54, S. 972-974) (7,95 g, 19,7 mmol) in 100 ml wasserfreiem N,N-Dimethylformamid unter N₂ bei 0° C (Badtemperatur) unter Rühren zugefügt. Nach 15 min wurde Dimethylsulfat (2,43 ml, 25,6 mmol) zugesetzt und das Gemisch 1 h lang bei 0° C (Badtemperatur) gerührt. Zum Beenden der Reaktion wurden Eisstückchen zugesetzt, bis keine Wasserstoffentwicklung mehr festzustellen war. Das Gemisch wurde auf 250 ml Wasser gegossen und mit Dichlormethan (3 x 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit H₂O (1 x 100 ml, 3 x 60 ml) und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Vom Eindampfrückstand (8,3 g gelbbraunes Öl) wurde ein Teil unverändert weiter verwendet, der Rest (500 mg) mittels Säulenchromatographie (Kieselgel; CH₂Cl₂ / MeOH / konz. NH₄OH (250 : 2 : 0,5) gereinigt. Der Eindampfrückstand (210 mg gelbes Öl) wurde in Ether gelöst und durch Zugabe von etherischer HCl reine Verbindung **22**.HCl gefällt. Ausbeute 148 mg. Fp. 164 - 166 °C; IR (KBr): 1680 (CO) cm⁻¹; ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 9,47 (s, breit, *NH), 7,37-7,09 (m, 5 arom. H), 7,04 (d, 1 H, C₈-H, J = 10,0 Hz), 6,84 (d, 1 arom. H, J = 8,4 Hz), 6,74 (d, 1 arom. H, J = 8,4 Hz), 6,29 (d, 1 H, C₇-H, J = 10,0 Hz), 3,76 (s, 3 H, C₃OCH₃), 3,59 (d, 1 H, C₅-CH₂, J = 15,1 Hz), 3,29 (d, 1 H, C₅-CH₂, J = 15,1 Hz), 2,98 (s, 3 H, C₁₄-OCH₃), 2,88 (d, 3 H, *NCH₃, J = 4,6 Hz); MS (CI): m/z 419 (M⁺ + 1).

Beispiel 23

Synthese des 5β-Benzyl-4,5α-epoxy-3,14β-dimethoxy-17-methylmorphinan-6-ons
(Verbindung **23**)

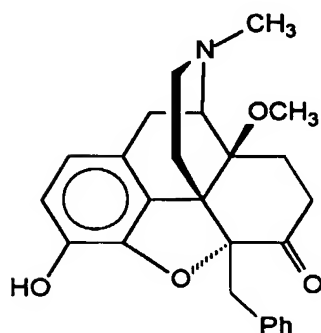


Verbindung **23**

Ein Gemisch der ungereinigten Verbindung **22** (6,96 g, 16,7 mmol gelbbraunes Öl), 0,7 g 10%iger Pd/C-Katalysator und 150 ml MeOH wurde bei Raumtemperatur und 30 psi 3 h lang hydriert. Anschließend wurde der Katalysator abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Der Eindampfrückstand (hellbraunes Schaumharz) wurde aus Isopropanol kristallisiert, wobei 3,14 g (45%) reine Verbindung **23** erhalten wurden. Fp. 136 - 138 °C; IR (KBr): 1725 (CO) cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,35 – 7,18 (m, 5 arom. H), 6,66 (d, 1 arom. H, $J = 8,2$ Hz), 6,57 (d, 1 arom. H, $J = 8,2$ Hz), 3,90 (s, $\text{C}_3\text{-OCH}_3$), 3,48 (s, 2 H, $\text{C}_5\text{-CH}_2$), 3,34 (s, $\text{C}_{14}\text{-OCH}_3$), 2,42 (s, NCH_3); MS (CI): m/z 421 ($\text{M}^+ + 1$).

Beispiel 24

Synthese des 5 β -Benzyl-4,5 α -epoxy-3-hydroxy-14 β -methoxy-17-methylmorphinan-6-on Hydrochlorids (Verbindung **24.HCl**)



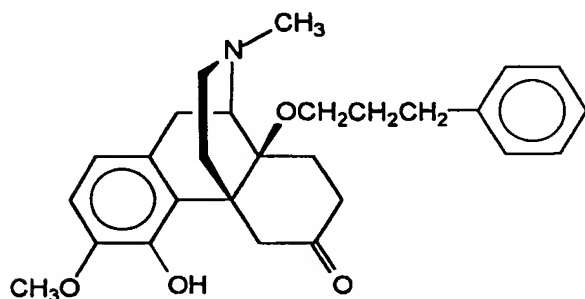
Verbindung **24**

Eine Lösung von Verbindung **23** (2,90 g, 6,9 mmol) in 40 ml 48%iger Bromwasserstoffsäure wurde 15 min lang rückflußerhitzt. Anschließend wurde die Lösung gekühlt und eingedampft. Der Eindampfrückstand wurde in MeOH gelöst und wieder eingedampft. Das resultierende Schaumharz (2,50 g) wurde in die Base überführt und mittels Säulenchromatographie (Kieselgel; CH_2Cl_2 / MeOH / konz. NH_4OH (250 : 3 : 0,5) gereinigt. Der Eindampfrückstand (2,27 g gelbes Öl) wurde in Ether gelöst, und mit etherischer HCl wurde die reine Verbindung **24.HCl** gefällt. Ausbeute 2,30 g (75%); Fp. 222 - 224 °C; IR (KBr): 1725 (CO) cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 9,45 (s, OH), 9,38 (s, breit, ^+NH), 7,37 – 7,09 (m, 5 arom. H), 6,70 (d, 1 arom. H, $J = 8,2$ Hz),

6,62 (d, 1 arom. H, $J = 8,2$ Hz), 3,41 (s, OCH_3), 2,89 (d, 3 H, $^+\text{NCH}_3$, $J = 3,4$ Hz); MS (CI): m/z 407 ($\text{M}^+ + 1$).

Beispiel 25

Synthese des 4-Hydroxy-3-methoxy-17-methyl-14-[(3-phenylpropyl)oxy]-morphinan-6-ons (Verbindung 25)

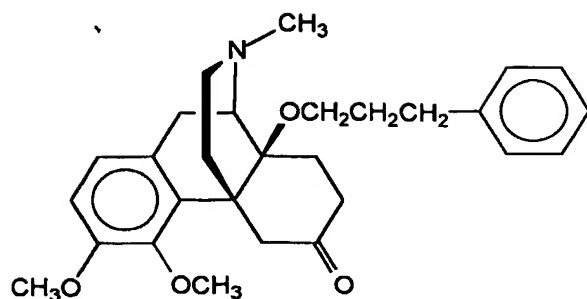


Verbindung 25

Ein Gemisch von 4,5 α -Epoxy-3-methoxy-17-methyl-14-[(3-phenylpropyl)oxy]-morphinan-6-on (= 14-O-(3-Phenylpropyl)oxycodon) (s. Beispiel 1) (600 mg, 1,4 mmol), Ammoniumchlorid (0,97 g, 18,0 mmol) und 30 ml MeOH wurde unter Rühren rückflußerhitzt. Dann wurde innerhalb von 5 Minuten aktiviertes Zinkpulver (0,94 g, 14,0 mmol) in Portionen zugegeben und das Gemisch 6 h rückflußerhitzt. Dann wurde vom anorganischen Rückstand abfiltriert, das Filtrat eingedampft, mit konz. NH_4OH alkalisiert, mit CH_2Cl_2 (3 x 40 ml) extrahiert, mit H_2O gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Der Eindampfrückstand (605 mg) wurde aus wenig MeOH kristallisiert. Ausbeute 562 mg (86 %) Verbindung 25. Fp. > 258 °C Zers.); IR (KBr): 3145 (OH), 1734 (CO) cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,37 - 7,05 (m, 5 arom.H), 6,64 (d, 1 arom. H, $J = 8,3$ Hz), 6,54 (d, 1 arom. H, $J = 8,3$ Hz), 3,79 (s, OCH_3), 2,30 (s, NCH_3); MS(CI): m/z 436 ($\text{M}^+ + 1$).

Beispiel 26

Synthese des 3,4-Dimethoxy-17-methyl-14-[(3-phenylpropyl)oxy]morphinan-6-on Salicylats (Verbindung 26. $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{O}_6$)

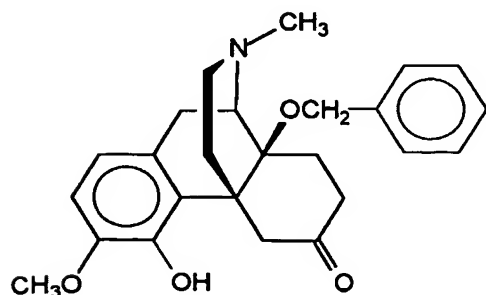


Verbindung 26

Ein Gemisch von Verbindung **25** (200 mg, 0,5 mmol), K_2CO_3 (420 mg, 3,0 mmol) und Phenyltrimethylammoniumchlorid (254 mg, 1,5 mmol) und 50 ml wasserfreiem N,N-Dimethylformamid wurde 9 h bei 80 °C (Badtemperatur) unter N_2 gerührt. Dann wurde vom anorganischen Rückstand abfiltriert, das Filtrat eingedampft und der Eindampfrückstand mittels Säulenchromatographie (Kieselgel; CH_2Cl_2 /MeOH/konz. NH_4OH (93 : 7 : 1) gereinigt. Der Eindampfrückstand (250 mg Schaumharz) wurde in MeOH gelöst und mit Salicylsäure versetzt. Es wurden 102 mg (41%) der Verbindung **26**. $C_{27}H_{40}O_3$ isoliert. Fp. 110 - 115 °C; IR(KBr): 1720 (CO) cm^{-1} ; 1H -NMR ($CDCl_3$): δ 7,29 - 7,18 (m, 5 arom. H), 6,75 (s, 2 arom. H), 3,93 (s, C_4 -OCH₃), 3,80 (s, C_3 -OCH₃), 2,31 (s, NCH₃); MS(Cl): m/z 450 ($M^+ + 1$).

Beispiel 27

Synthese des 14 β -Benzyloxy-4-hydroxy-3-methoxy-17-methylmorphinan-6-on Hydrochlorids (Verbindung **27**.HCl)



Verbindung 27

Ein Gemisch von 4,5 α -Epoxy-14 β -hydroxy-3-methoxy-17-methylmorphinan-6-spiro-2'-(1,3-dioxolan) (Lester et al. 1965, 21, S. 771) (6,0 g, 16,69 mmol), NaH (2,16 g, 90,0 mmol, gewonnen aus 3,6 g 60%iger Dispersion durch Waschen mit Petrolether) und 150 ml wasserfreiem N,N-Dimethylformamid wurde bei 0 °C (Badtemperatur) unter N₂ 20 min lang gerührt. Nach der Zugabe von Benzylbromid (4,0 ml, 33,39 mmol) wurde weitere 16 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurden Eisstückchen zugegeben, bis die H₂-Entwicklung beendet war, mit Wasser (100 ml) verdünnt und mit CH₂Cl₂ (1 x 250 ml, 3 x 150 ml, 1 x 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (4 x 250 ml) und NaCl-Lösung (1 x 250 ml) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Der Eindampfrückstand (7,47 g rotbraunes Öl) wurde aus MeOH (12 ml) kristallisiert. Isoliert wurden 6,01 g farbloses 4,5 α -Epoxy-14 β -benzyloxy-3-methoxy-17-methylmorphinan-6-spiro-2'-(1,3-dioxolan). Die Mutterlauge wurde eingedampft und mittels Säulenchromatographie (Kieselgel; CH₂Cl₂/MeOH/konz. NH₄OH: 2 l: (250/2/0,5); je 1 l: (250/4/0,5), (250/6/0,5), (250/8/0,5), (250/10/0,5)) gereinigt. Der Eindampfrückstand (551 mg, hellgelbes Öl) wurde aus MeOH (1 ml) kristallisiert. Gesamtausbeute 6,32 g (84%) 4,5 α -Epoxy-14 β -benzyloxy-3-methoxy-17-methylmorphinan-6-spiro-2'-(1,3-dioxolan). Fp. 121-124 °C; ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 7,44-7,26 (m, 5 arom. H), 6,74 (d, 1 arom. H, J=8,2 Hz), 6,60 (d, 1 arom. H J = 8,2 Hz), 4,55 (d, 1 aliph. H, 14-O-CH₂-C₆H₅, J = 11,2 Hz), 4,41 (s, C₅-H), 4,31 (d, 1 aliph. H, 14-O-CH₂-C₆H₅, J = 11,2 Hz), 4,02-3,67 (m, 4 H, OCH₂CH₂O), 3,77 (s, OCH₃); 2,31 (s, NCH₃); MS (CI): m/z 450 (M⁺+1).

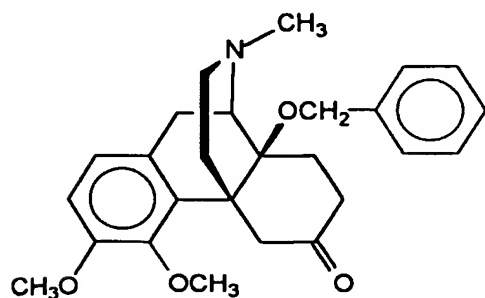
Eine Lösung von 4,5 α -Epoxy-14 β -benzyloxy-3-methoxy-17-methylmorphinan-6-spiro-2'-(1,3-dioxolan) (957 mg, 2,13 mmol) in MeOH (15 ml) und 2N HCl (22,5 ml) wurde 4 h lang rückflusserhitzt. Nach dem Abkühlen wurde mit Wasser (20 ml) verdünnt, mit konz. NH₄OH alkalisiert und mit CH₂Cl₂ (1x 100 ml, 1x 50 ml, 3x 25 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (1x 100 ml) und NaCl-Lösung (1x 100 ml) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Der Eindampfrückstand (879 mg dunkelgelbes Öl) wurde aus MeOH kristallisiert. Ausbeute 801 mg (89 %) 14 β -Benzyloxy-4,5 α -epoxy-3-methoxy-17-methylmorphinan-6-on. Fp. 136-138 °C; IR (KBr): 1721 (CO) cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃): δ 7,45-7,24 (m, 5 arom. H), 6,68 (d, 1 arom. H, J = 8,3 Hz), 6,62 (d, 1 arom. H, J = 8,3 Hz), 4,77 (d, 1 H, OCH₂Ph, J = 10,3 Hz), 4,64 (s,

CH-5), 4,37 (d, 1 H, OCH_2Ph , $J = 10,3$ Hz), 3,88 (s, CH_3O), 2,39 (s, CH_3N); MS (CI): m/z 406 ($\text{M}^+ + 1$).

Zu einem rückflußkochendem Gemisch von 14 β -Benzyloxy-4,5 α -epoxy-3-methoxy-17-methylmorphinan-6-on (870 mg, 2,15 mmol), NH_4Cl (1,4 g, 26,21 mmol) und MeOH (40 ml) wurde unter Rühren vorsichtig portionsweise Zinkstaub (insgesamt 1,4 g, 21,45 mmol) zugegeben. Das Gemisch wurde 2 h lang rückflusserhitzt. Dann wurde vom anorganischen Material abfiltriert, das Filtrat eingedampft, der Eindampfrückstand mit Wasser (40 ml) versetzt, mit einem Gemisch aus CH_2Cl_2 und Isopropanol (3:1) (3x je 40 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit Wasser (1x 20 ml) und NaCl-Lösung (1x 20 ml) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Der Eindampfrückstand (961 mg, weißes Schaumharz) wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel; $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{konz. NH}_4\text{OH}$ (250:4:0,5)) gereinigt. Der Eindampfrückstand (750 mg) wurde in Ether gelöst und mit etherischer HCl versetzt. Ausbeute 730 mg (77 %) Verbindung **27.HCl**. Fp. > 220-224 °C (Zers.); IR (KBr): 1714 (C=O) cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 9,26 (s, breit, ^+NH), 8,84 (s, C4-OH), 7,55-7,31 (m, 5 arom. H), 6,91 (d, 1 arom. H, $J = 8,2$ Hz), 6,68 (d, 1 arom. H, $J = 8,2$ Hz), 4,87 (d, 1 aliph. H, $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), $J = 11,6$ Hz), 4,66 (d, 1 aliph. H, $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), $J = 11,6$ Hz), 3,76 (s, $\text{C}_3\text{-OCH}_3$), 2,88 (d, 3 H, $^+\text{N-CH}_3$). MS (CI): m/z 408 ($\text{M}^+ + 1$).

Beispiel 28

Synthese des 14 β -Benzyloxy-3,4-dimethoxy-17-methylmorphinan-6-on Hydrochlorids (Verbindung **28.HCl**)

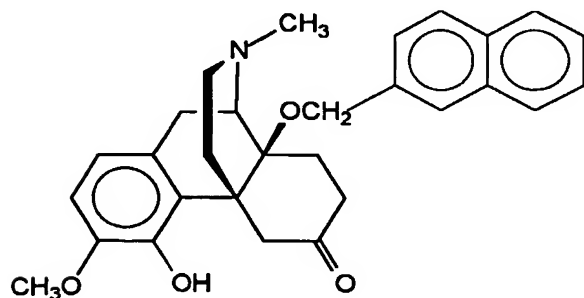


Verbindung 28

Ein Gemisch aus **27**.HCl (343 mg, 0,84 mmol), K_2CO_3 (353 mg, 2,52 mmol) und Phenyltrimethylammoniumchlorid (285 mg, 1,68 mmol) und N,N-Dimethylformamid (25 ml) wurde bei 80 °C (Badtemperatur) unter N_2 4 h lang gerührt. Dann wurde vom anorganischen Material abfiltriert, das Filtrat eingedampft, der Eindampfrückstand (rotbraunes Öl) in CH_2Cl_2 (50 ml) gelöst, mit Wasser (2 x 20 ml) und NaCl-Lösung (1 x 20 ml) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Der Eindampfrückstand (470 mg braunes Öl) wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel; CH_2Cl_2 /MeOH/konz. NH_4OH : je 1 l: (250/2/0,5), (250/3/0,5), (250/4/0,5), (250/6/0,5), (250/8/0,5)) gereinigt. Der Eindampfrückstand (280 mg, gelbes Öl) wurde in Ether gelöst und mittels etherischer HCl als Verbindung **28**.HCl gefällt. Ausbeute 251 mg (66 %); Fp. 140-145 °C; IR (KBr): 1710 (C=O) cm^{-1} ; 1H -NMR (DMSO- d_6): δ 9,27 (s, breit, *NH), 7,53-7,30 (m, 5 arom. H), 7,02 (d, 1 arom. H, $J = 8,4$ Hz), 6,91 (d, 1 arom. H, $J = 8,4$ Hz), 4,84 (d, 1 aliph. H, $OCH_2C_6H_5$), $J = 11$ Hz), 4,64 (d, 1 aliph. H, $OCH_2C_6H_5$), $J = 11$ Hz), 3,78 und 3,82 (2 s, 2 OCH_3), 2,87 (s, $^*N-CH_3$); MS (CI): m/z 422 ($M^+ + 1$).

Beispiel 29

Synthese des 4-Hydroxy-3-methoxy-17-methyl-14 β -[(2-naphthylmethyl)oxy]morphinan-6-on Hydrochlorids (Verbindung **29**.HCl)



Verbindung 29

Ein Gemisch von 4,5 α -Epoxy-14 β -hydroxy-3-methoxy-17-methylmorphinan-6-spiro-2'-(1,3-dioxolan) (Lester et al. 1965, 21, S. 771) (1,96 g, 5,45 mmol), NaH (682 mg, 28,43 mmol, gewonnen aus 1,14 g 60%iger Dispersion durch Waschen mit Petrolether) und 40

ml wasserfreiem N,N-Dimethylformamid wurde bei 0 °C (Badtemperatur) unter N₂ 45 min lang gerührt. Nach Zugabe von 2-Brommethylnaphthalin (96%ig, 2,31 g, 10,9 mmol) wurde weitere 2 h lang bei 0 °C (Badtemperatur) gerührt. Dann wurden Eisstückchen zugegeben, bis die H₂-Entwicklung beendet war, mit Wasser (50 ml) verdünnt und mit CH₂Cl₂ (3 x 50 ml, 2 x 25 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (4 x 50 ml) und NaCl-Lösung (1 x 250 ml) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Der kristalline Eindampfrückstand (1,26 g) wurde zur Reinigung zweimal mit je 10 ml rückflußkochendem MeOH behandelt. Ausbeute 960 mg (35%) 4,5α-Epoxy-3-methoxy-17-methyl-14β-[(2-naphthylmethyl)oxy]morphinan-6-spiro-2'-(1,3-dioxolan). Fp. 184-185 °C; ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 7,93-7,89 (m, 4 arom. H), 7,62-7,48 (m, 3 arom. H), 6,75 (d, 1 arom. H, J = 8,2 Hz), 6,62 (d, 1 arom. H, J = 8,2 Hz), 4,72 (d, 1 aliph. H, OCH₂Naphtyl, J = 11,4 Hz), 4,47 (d, 1 aliph. H, OCH₂Naphtyl, J = 11,4 Hz), 4,43 (s, C₅-H), 4,06-3,68 (m, 4 H, OCH₂CH₂O), 3,78 (s, OCH₃), 2,34 (s, N-CH₃); MS (CI): m/z 500 (M⁺+1).

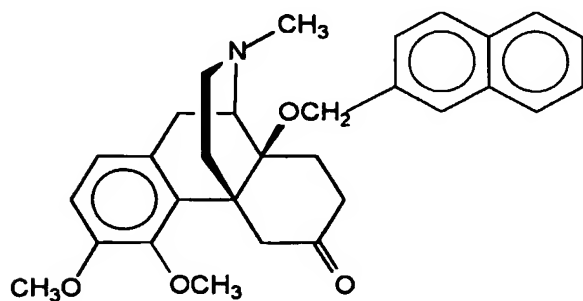
Eine Lösung von 4,5α-Epoxy-3-methoxy-17-methyl-14β-[(2-naphthylmethyl)oxy]-morphinan-6-spiro-2'-(1,3-dioxolan) (2,3 g, 4,60 mmol) in MeOH (30 ml) und 2N HCl (45 ml) wurde 4 h lang rückflusserhitzt. Nach dem Abkühlen wurde mit Wasser (40 ml) verdünnt, mit konz. NH₄OH alkalisiert und mit CH₂Cl₂ (1 x 200 ml, 1 x 100 ml, 3 x 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (1 x 200 ml) und NaCl-Lösung (1 x 200 ml) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Der Eindampfrückstand (1,84 g dunkelgelbes Öl) wurde aus MeOH kristallisiert. Ausbeute 1,63 g (78%) 4,5α-Epoxy-3-methoxy-17-methyl-14β-[(2-naphthylmethyl)oxy]morphinan-6-on. Fp. 195-199 °C; IR (KBr): 1724 (νC=O), cm⁻¹; ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 8,00-7,90 (m, 4 arom. H), 7,68-7,48 (m, 3 arom. H), 6,77 (d, 1 arom. H, J = 8,2 Hz), 6,70 (d, 1 arom. H, J = 8,2 Hz), 4,88 (s, C₅-H), 4,84 (d, 1 aliph. H, 14OCH₂-Naphthyl, J = 11,2 Hz), 4,64 (d, 1 aliph. H, 14OCH₂-Naphthyl, J = 11,2 Hz), 3,80 (s, 3OCH₃), 2,37 (s, N-CH₃); MS (CI) m/z 456 (M⁺+1).

Zu einem rückflußkochendem und gerührtem Gemisch von 4,5α-Epoxy-3-methoxy-17-methyl-14β-[(2-naphthylmethyl)oxy]-morphinan-6-on (1,0 g, 2,20 mmol), NH₄Cl (1,75 g, 32,71 mmol) und MeOH (42 ml) wurde portionsweise Zinkstaub (insgesamt 1,75 g, 26,76 mmol) zugegeben. Das Gemisch wurde 3 h lang rückflusserhitzt. Dann wurde vom anorganischen Rückstand abfiltriert, mit MeOH gewaschen, das Filtrat

eingedampft, der Eindampfrückstand in Wasser (40 ml) versetzt, mit konz. NH_4OH alkalisiert, mit CH_2Cl_2 (1 x 70 ml, 2 x 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (1 x 40 ml, 1 x 30 ml) und NaCl-Lösung (1 x 30 ml) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Der Eindampfrückstand (1,09 g, hellbraunes Schaumharz) wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel; $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{konz. NH}_4\text{OH}$: 1,5 l: (250/2/0,5); je 0,5 l: (250/3/0,5), (250/4/0,5), (250/6/0,5)) gereinigt. Der Eindampfrückstand (836 mg beiges Schaumharz) wurde in Ether gelöst und mit etherischer HCl Verbindung **29** als Hydrochlorid (**29.HCl**) ausgefällt. Ausbeute 729 mg (68%); Fp. 195-197 °C; IR (KBr): 1710 (C=O) cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$): δ 9,24 (s, breit, $^*\text{NH}$), 8,86 (s, 4-OH), 8,02-7,91 (m, 4 arom. H, Naphthyl), 7,70-7,48 (m, 3 arom. H, Naphthyl), 6,91 (d, 1 arom. H, $J = 8,2$ Hz), 6,69 (d, 1 arom. H, $J = 8,2$ Hz), 5,01 (d, 1 aliph. H, $14\text{OCH}_2\text{-Naphthyl}$, $J = 12$ Hz), 4,82 (d, 1 aliph. H, $14\text{OCH}_2\text{-Naphthyl}$, $J = 12$ Hz), 3,77 (s, 3OCH_3), 2,90 (ps-d, $^*\text{NCH}_3$); MS (CI) m/z 458 ($\text{M}^+ + 1$).

Beispiel 30

Synthese des 3,4-Dimethoxy-17-methyl-14 β -[(2-naphtylmethyl)oxy]morphinan-6-on Hydrochlorids (Verbindung **30.HCl**)



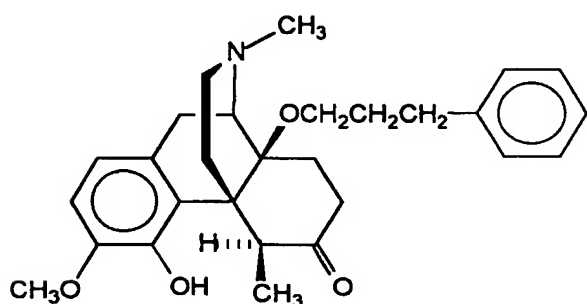
Verbindung 30

Ein Gemisch aus **29.HCl** (316 mg, 0,64 mmol), K_2CO_3 (304 mg, 2,17 mmol), Phenyltrimethylammoniumchlorid (260 mg, 1,53 mmol) und N,N-Dimethylformamid (25 ml) wurde bei 80 °C (Badtemperatur) unter N_2 2 h lang gerührt. Dann wurde vom anorganischen Material abfiltriert, das Filtrat eingedampft, der Eindampfrückstand (rotbraunes Öl) in CH_2Cl_2 (50 ml) aufgenommen, mit Wasser (2 x 20 ml) und NaCl-Lösung (1 x 20 ml) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Der

Eindampfrückstand (237 mg braunes Öl) wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel; $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{konz. NH}_4\text{OH}$: 1,5 l: (250/2/0,5); je 0,5 l: (250/3/0,5), (250/4/0,5), (250/6/0,5), (250/8/0,5)) gereinigt. Der Eindampfrückstand (265 mg beiges Schaumharz) wurde in Ether gelöst und mit etherischer HCl Verbindung **30** als Hydrochlorid (**30.HCl**) ausgefällt. Ausbeute 257 mg (80%); Fp. 165-170 °C; IR (KBr): 1712 ($\text{C}=\text{O}$) cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$): δ 9,27 (s, breit, $^*\text{NH}$), 8,03-7,91 (m, 4 arom. H), 7,70-7,51 (m, 3 arom. H), 7,05 (d, 1 arom. H, $J = 8,6$ Hz), 6,97 (d, 1 arom. H, $J = 8,6$ Hz), 5,01 (d, 1 aliph. H, $14\text{OCH}_2\text{-Naphthyl}$, $J = 11,6$ Hz), 4,83 (d, 1 aliph. H, $14\text{OCH}_2\text{-Naphthyl}$, $J = 11,6$ Hz), 3,84 und 3,79 (2 s, 2 OCH_3), 2,90 (d, $^*\text{NCH}_3$); MS (CI): m/z 472 ($\text{M}^+ + 1$).

Beispiel 31

Synthese des 4-Hydroxy-3-methoxy-5 β ,17-dimethyl-14 β -[(3-phenylpropyl)oxy]morphinan-6-on Hydrochlorids (Verbindung **31.HCl**)



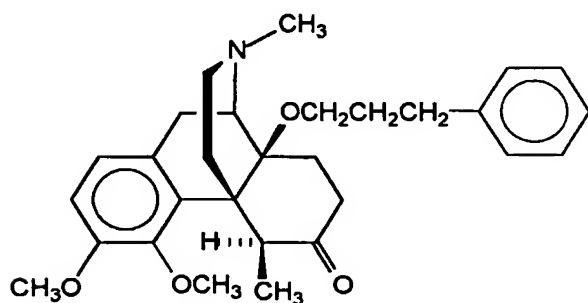
Verbindung 31

Zu einem rückflußkochendem und gerührten Gemisch von 4,5 α -Epoxy-3-methoxy-5 β ,17-dimethyl-14 β -[(3-phenylpropyl)oxy]morphinan-6-on (s. Beispiel 17) (3,7 g, 8,27 mmol), NH_4Cl (4,5 g, 83,87 mmol) und EtOH (50 ml) wurde portionsweise Zinkstaub (insgesamt 5,5 g, 84,12 mmol) zugegeben. Das Gemisch wurde 47 h lang rückflusserhitzt. Dann wurde vom anorganischen Rückstand abfiltriert, mit EtOH gewaschen, das Filtrat eingedampft, der Eindampfrückstand (6,35 g weißes Schaumharz) mit Wasser (200 ml) versetzt, mit konz. NH_4OH alkalisiert, mit CH_2Cl_2 (1 x 100 ml, 4 x 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (4

x 200 ml) und NaCl-Lösung (1 x 200 ml) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Der Eindampfrückstand (3,93 g gelbes Öl) wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel; CH₂Cl₂/MeOH/konz. NH₄OH (250/2/0,5)) gereinigt. Es wurden 2,99 (80%) der reinen Verbindung **31** als gelbes Öl erhalten. 500 mg davon wurden in Ether gelöst und mit etherischer HCl Verbindung **31** als Hydrochlorid (**31**.HCl) ausgefällt. Fp. > 210 °C (Zers.); IR (KBr): 1700 (C=O) cm⁻¹; ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 9,64 (s, C4-OH), 8,88 (s, breit, *NH), 7,33-7,17 (m, 5 arom. H), 6,91 (d, 1 arom. H, J = 8,2 Hz), 6,70 (d, 1 arom. H, J = 8,2 Hz), 3,78 (s, 3OCH₃), 2,80 (d, *NCH₃, J = 3,4 Hz); 1,28 (d, C₅-CH₃, J = 6,6 Hz); MS (CI): m/z 450 (M⁺+1).

Beispiel 32

Synthese des 3,4-Dimethoxy-5β,17-dimethyl-14β-[(3-phenylpropyl)oxy]morphinan-6-on Hydrochlorids (Verbindung **32**.HCl)



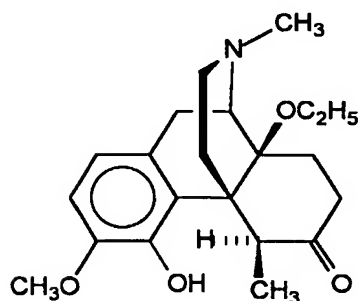
Verbindung **32**

Verbindung **31** (Base) 1,55 g, 3,44 mmol) wurde in 20 g 40%iger Tetrabutylammoniumhydroxid-Lösung bei Raumtemperatur unter N₂ gelöst. Dann wurde eine Lösung von Dimethylsulfat (0,48 g, 3,8 mmol) in 15 ml Dichlormethan zugefügt. Das Gemisch wurde 12,5 h bei Raumtemperatur unter N₂ heftig gerührt und dann 300 ml Wasser und 50 ml Dichlormethan zugesetzt. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (2 x 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit konz. Ammoniak (1 x 50 ml), Wasser (6 x 200 ml) und ges. Natriumchloridlösung (1 x 200 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Eindampfrückstand (1,25 g gelbes Öl) wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel; CH₂Cl₂/MeOH/konz. NH₄OH (250/2/0,5)) gereinigt. Es wurden 1,0 g (53%) der reinen Verbindung **32** als helles Öl erhalten. 810 mg davon wurden in Ether gelöst und mit

etherischer HCl Verbindung **32** als Hydrochlorid (**32.HCl**) ausgefällt. Fp. 135-138 °C; IR (KBr): 1700 (C=O) cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 9,36 (s, breit, ^+NH), 7,31-7,21 (m, 5 arom. H), 7,05 (d, 1 arom. H, $J = 8,4$ Hz), 6,95 (d, 1 arom. H, $J = 8,4$ Hz), 3,80 und 3,79 (2 s, 2 OCH_3), 2,81 (d, $^+\text{NCH}_3$, $J = 4,8$ Hz); 1,25 (d, $\text{C}_5\text{-CH}_3$, $J = 7$ Hz); MS (CI): m/z 464 (M^++1).

Beispiel 33

Synthese des 14 β -Ethoxy-4-hydroxy-3-methoxy-5 β ,17-dimethylmorphinan-6-ons
(Verbindung **33**)



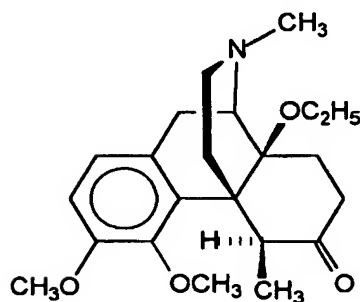
Verbindung **33**

Zu einem rückflußkochendem und gerührtem Gemisch von 4,5 α -Epoxy-14 β -ethoxy-3-methoxy-5 β ,17-dimethylmorphinan-6-on (Schmidhammer et al. *Helv. Chim. Acta* 1990, 73, S. 1784-1787) (3,0 g, 8,4 mmol), NH_4Cl (15,0 g, 280,1 mmol) und MeOH (30 ml) wurde portionsweise Zinkstaub (insgesamt 15,0 g, 229,4 mmol) zugegeben. Das Gemisch wurde 24 h lang rückflusserhitzt. Dann wurde vom anorganischen Rückstand abfiltriert, mit MeOH gewaschen, das Filtrat eingedampft, der Eindampfrückstand mit verd. NH_4OH alkalisiert, mit einem Gemisch aus CH_2Cl_2 und MeOH (2:1) (1 x 100 ml, 3 x 30 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Der Eindampfrückstand (2,82 g braunes Schaumharz) wurde aus MeOH kristallisiert und so 684 mg der reinen Verbindung **33** erhalten. Die Mutterlauge wurde eingedampft und der Eindampfrückstand (1,895 g braunes Schaumharz) für die Herstellung von Verbindung **34** ohne weitere Reinigung verwendet. Verbindung **33**: Fp. 122-129 °C; IR (KBr): 3480 (OH), 1715 (C=O) cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 6,67 (d, 1 arom.

H, $J = 8,0$ Hz), 6,57 (d, 1 arom. H, $J = 8,0$ Hz), 3,82 (s, OCH_3), 2,32 (s, NCH_3), 1,54 (s, $\text{C}_5\text{-CH}_3$), 1,18 (t, CH_3CH_2 , $J = 5,7$ Hz); MS (CI): m/z 360 ($\text{M}^+ + 1$).

Beispiel 34

Synthese des 14 β -Ethoxy-3,4-dimethoxy-5 β ,17-dimethylmorphinan-6-on Salicylats
(Verbindung **34**, $\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{O}_5$)

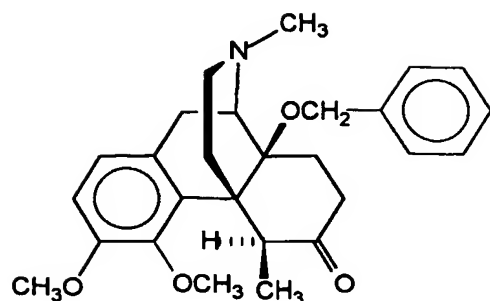


Verbindung 34

Ein Gemisch aus Verbindung **33** (1,895 g, 5,3 mmol) (Eindampfrückstand der Mutterlauge, s. oben), K_2CO_3 (2,12 g, 15,3 mmol), Phenyltrimethylammoniumchlorid (1,8 g, 10,5 mmol) und wasserfreies N,N-Dimethylformamid (20 ml) wurde bei 80 °C (Badtemperatur) unter N_2 3 h lang gerührt. Dann wurde vom anorganischen Material abfiltriert, mit Dichlormethan gewaschen und das Filtrat eingedampft. Der Eindampfrückstand wurde in Dichlormethan gelöst, mit Wasser (2 x 50 ml) ges. NaCl-Lösung (1 x 50 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Eindampfrückstand (2,11 g dunkelbraunes Öl) wurde mittels Säulenchromatographie (basisches Aluminiumoxid, Aktivitätsstufe III; Dichlormethan) gereinigt. Der Eindampfrückstand wurde mit Salicylsäure in Diisopropylether als Verbindung **34**, $\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{O}_5$ kristallisiert. Ausbeute 1,32 g (49%). Fp. 135-141 °C; IR (KBr): 3400 ($^*\text{NH}$, OH), 1710 (C=O), 1630 (CO_2^-) cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,88 (m, $^*\text{NH}$), 7,27 (m, 2 arom. H), 6,81 (m, 4 arom. H), 3,86 (s, OCH_3), 3,83 (s, OCH_3), 2,84 (s, $^*\text{NCH}_3$), 1,40 (d, $\text{C}_5\text{-CH}_3$, 5,8 Hz), 1,17 (t, CH_3CH_2 , $J = 5,3$ Hz); MS (CI): m/z 374 ($\text{M}^+ + 1$).

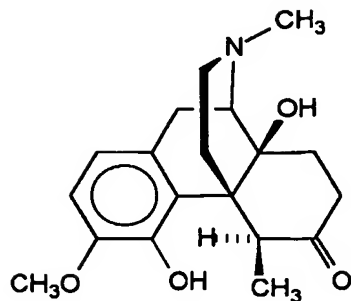
Beispiel 35

Synthese des 14 β -Benzyloxy-3,4-dimethoxy-5 β ,17-dimethylmorphinan-6-ons
(Verbindung **37**)



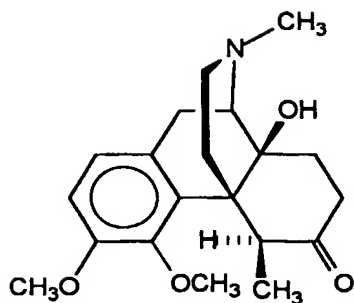
Verbindung 37

Zu einem rückflußkochendem und gerührtem Gemisch von 4,5 α -Epoxy-3-methoxy-5 β ,17-dimethyl-14 β -hydroxymorphinan-6-on (Schmidhammer et al. *Helv. Chim. Acta* 1988, 71, S. 1801-1804) (4,17 g, 12,66 mmol), NH₄Cl (7,0 g, 130,87 mmol) und EtOH (50 ml) wurde portionsweise Zinkstaub (insgesamt 10,5 g, 160,6 mmol) zugegeben. Das Gemisch wurde 68 h lang rückflusserhitzt. Dann wurde vom anorganischen Rückstand abfiltriert, mit EtOH gewaschen, das Filtrat eingedampft, der Eindampfrückstand (7,65 g weißes Schaumharz) mit Wasser (150 ml) versetzt, mit konz. NH₄OH alkalisiert, mit CH₂Cl₂/Isopropanol (3:1) (2 x 80 ml, 1 x 60 ml, 1 x 40 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (3 x 70 ml) und NaCl-Lösung (1 x 70 ml) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Der Eindampfrückstand (5,02 g braunes Öl) wurde aus 8 ml CH₂Cl₂/Isopropanol (5:3) kristallisiert zu Verbindung **35** (4,14 β -Dihydroxy-3-methoxy-5 β ,17-dimethylmorphinan-6-on) (3,39 g, 81%). 200 mg davon wurden in Aceton gelöst und mit etherischer HCl 135 mg der Verbindung **35**.HCl gefällt: Fp. > 185 °C (Zers.); IR (KBr): 3200 (OH), 1700 (C=O)cm⁻¹. Analytische Daten der Base Verbindung **35**: ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 8,43 (s, C₄-OH), 6,77 (d, 1 arom. H, J = 8,2 Hz), 6,57 (d, 1 arom. H, J = 8,2 Hz), 4,49 (s, C₁₄-OH), 3,74 (s, C₃-OCH₃), 2,25 (s, NCH₃); 1,30 (d, C₅-CH₃, J = 7,4 Hz); MS (CI): m/z 332 (M⁺+1).



Verbindung 35

Verbindung **35** (Base) (9,5 g, 28,67 mmol) wurde in 45 g 40%iger Tetrabutylammoniumhydroxid-Lösung bei Raumtemperatur unter N₂ gelöst. Dann wurde eine Lösung von Dimethylsulfat (2,75 ml (=3,67 g), 29,06 mmol) in 50 ml Dichlormethan zugefügt. Das Gemisch wurde 5 h bei Raumtemperatur unter N₂ heftig gerührt und dann 100 ml Wasser zugesetzt. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (3 x 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 2 M Ammoniaklösung (1 x 70 ml), Wasser (12 x 100 ml) und ges. Natriumchloridlösung (1 x 100 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Eindampfrückstand (8,16 g helles Öl) wurde aus 4 ml MeOH kristallisiert. Ausbeute 5,06 g (51%) 14β-Hydroxy-3,4-dimethoxy-5β,17-dimethylmorphinan-6-on (Verbindung **36**). Fp. 122-124 °C; IR (KBr): 1704 (C=O) cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃): δ 6,78 (s, 2 arom. H), 4,31 (s, C14-OH), 3,87 und 3,82 (2 s, 2 OCH₃), 2,32 (s, NCH₃); 1,28 (d, C₅-CH₃, J = 6,8 Hz); MS (CI): m/z 346 (M⁺+1).



Verbindung 36

Ein Gemisch aus Verbindung **36** (7,42 g, 21,48 mmol), 2,20 ml Methansulfonsäure (3,26 g, 33,93 mmol) und 100 ml Diethylenglykol wurde 1 h lang unter N₂ und bei einer Badtemperatur von 80 °C gerührt. Dann wurde das Gemisch auf 600 ml Eiswasser gegossen, mit konzentriertem Ammoniak alkalisiert und mit Dichlormethan extrahiert (1 x 200 ml, 4 x 50 ml). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (5 x 200 ml) und gesättigter Natriumchloridlösung (1 x 200 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Eindampfrückstand (8,13 g rötliche Kristalle) wurde aus 8 ml Methanol umkristallisiert. Ausbeute 4,91 g (59 %) 14β-Hydroxy-3,4-dimethoxy-5β,17-dimethylmorphinan-6-spiro-2'-(1,3-dioxolan). Fp. 155-157 °C; ¹H-NMR (CDCl₃): δ 6,76 (s, 2 arom. H), 4,36 (s, C14-OH), 3,91-3,57 (m, 4 H, OCH₂CH₂O-C), 3,83 und 3,74 (2 s, 2 CH₃O), 2,30 (s, CH₃N), 1,35 (d, C5-CH₃, J = 5,2 Hz); MS (CI): m/z 390 (M⁺ + 1).

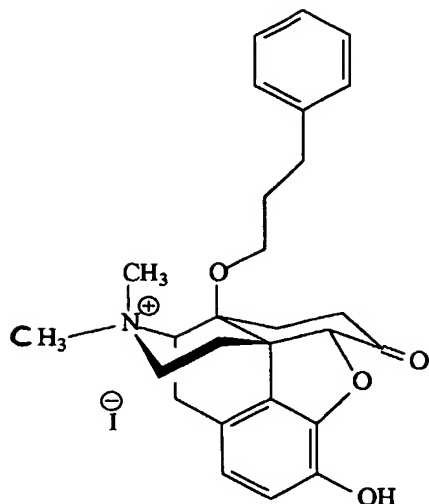
NaH (0,13 g, 5,41 mmol) (erhalten aus 0,21 g 60% NaH-Dispersion in Öl durch Waschen mit Petrolether) wurde einer Lösung von 14β-Hydroxy-3,4-dimethoxy-5β,17-dimethylmorphinan-6-spiro-2'-(1,3-dioxolan) (1,00 g, 2,57 mmol) in 100 ml wasserfreiem N,N-Dimethylformamid unter N₂ bei 0° C (Badtemperatur) unter Rühren zugefügt. Nach 15 min wurde Benzylbromid (0,88 g, 5,14 mmol) zugesetzt und das Gemisch 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde das überschüssige Natriumhydrid mit Eisstückchen zerstört, das Reaktionsgemisch auf 300 ml Wasser gegossen und mit Dichlormethan / Isopropanol (5 : 2) extrahiert (3 x 70 ml). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (5 x 200 ml) und einer gesättigten Natriumchloridlösung (1 x 200 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der

Eindampfrückstand (1.65 g gelbliche Kristalle) wurde aus 2 ml Ethanol kristallisiert. Ausbeute 0,65 g (53 %) 14 β -Benzyloxy-3,4-dimethoxy-5 β ,17-dimethylmorphinan-6-spiro-2'-(1,3-dioxolan). Fp. 201-202 °C; ¹H-NMR (CDCl₃): δ 7,49-7,23 (m, 5 arom. H), 6,77 (s, 2 arom. H), 4,61 (d, 1 H, PhCH₂O, J = 10,5 Hz), 4,29 (d, 1 H, PhCH₂O, J = 10,5 Hz), 3,88-3,56 (m, 4 H, OCH₂CH₂O), 3,83 und 3,76 (2 s, 2 CH₃O), 2,30 (s, CH₃N), 1,25 (d, C5-CH₃, J = 7,4 Hz); MS (CI): m/z 480 (M⁺ + 1).

Eine Lösung von 14 β -Benzyloxy-3,4-dimethoxy-5 β ,17-dimethylmorphinan-6-spiro-2'-(1,3-dioxolan) (0,50 g, 1,04 mmol) in 10 ml eines Gemisches von 5 ml Methanol, 4 ml Wasser und 1 ml konz. HCl wurde 30 Minuten lang rückflußerhitzt. Dann wurde das Gemisch auf 150 ml Eiswasser gegossen, mit konzentriertem Ammoniak alkalisiert und mit Dichlormethan / Isopropanol (4 : 1) extrahiert (2 x 50 ml, 2 x 25 ml). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (2 x 100 ml) und einer gesättigten Natriumchloridlösung (1 x 100 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Eindampfrückstand (0,51 g helles Öl) wurde aus 1 ml Methanol kristallisiert. Ausbeute 0,34 g (76 %) Verbindung 37. Fp. 166-167 °C; IR (KBr): 1695 (CO) cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃): δ 7,34-7,21 (m, 5 arom. H), 6,83 (d, 1 arom. H, J = 8,6 Hz), 6,78 (d, 1 arom. H, J = 8,6 Hz), 4,63 (d, 1 H, PhCH₂O, J = 10,8 Hz), 4,32 (d, 1 H, PhCH₂O, J = 10,8 Hz), 3,86 und 3,83 (2s, 2 CH₃O), 2,30 (s, CH₃N), 1,43 (d, C5-CH₃, J = 7,0 Hz); MS (CI): m/z 436 (M⁺ + 1).

Beispiel 36:

Synthese des 4,5 α -Epoxy-3-hydroxy-17,17-dimethyl-6-oxo-14 β -[(3-phenylpropyl)oxy]morphinaniumiodids (Verbindung 38)



Verbindung 38

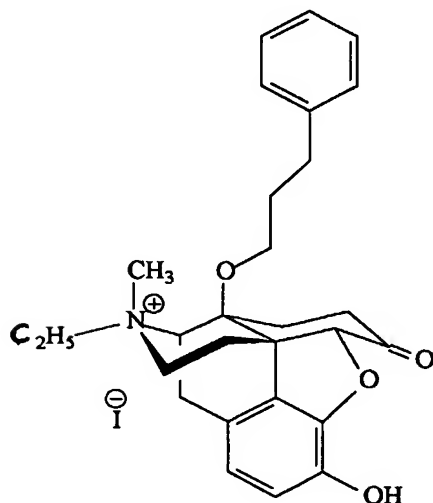
Eine Lösung von 4,5 α -Epoxy-3-methoxy-17-methyl-14-[(3-phenylpropyl)oxy]-morphinan-6-on (= 14-O-(3-Phenylpropyl)oxycodon; s. Beispiel 1) (3,0 g, 6,90 mmol) in 48%iger HBr (30 ml) wurde 15 Minuten lang rückflusserhitzt. Nach Beendigung der Reaktion wurde mit Eis gekühlt, mit konz. NH₄OH alkalisiert und mit CH₂Cl₂ (5 x 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (3 x 50 ml) und ges. NaCl-Lösung (1 x 50 ml) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Der Eindampfrückstand (3,5 g, braunes Öl) wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel; CH₂Cl₂/MeOH/konz. NH₄OH: 6 l: (250/2/0,5); je 0,5 l: (250/3/0,5), (250/4/0,5), (250/6/0,5), (250/8/0,5)) gereinigt. Der Eindampfrückstand (4,5 α -Epoxy-3-hydroxy-17-methyl-14 β -[(3-phenylpropyl)oxy]morphinan-6-on, 1,36 g gelbes Öl, 47%) konnte nicht kristallisiert werden. Deshalb wurde ein Teil als Öl der nächsten Reaktion zugeführt, der Rest wie üblich in das Hydrochlorid (4,5 α -Epoxy-3-hydroxy-17-methyl-14 β -[(3-phenylpropyl)oxy]morphinan-6-on Hydrochlorid) überführt. Analytische Daten des Hydrochlorids: Fp. 185-189 °C; ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 9,50 (s, C₃-OH), 8,68 (s, breit, *NH), 7,34-7,16 (m, 5 arom. H), 6,70 (d, 1 arom. H, J = 8,0 Hz), 6,65 (d, 1 arom. H, J = 8,0 Hz), 4,87 (s, C₅-H), 2,92 (d, *NCH₃).

Eine Lösung von 4,5 α -Epoxy-3-hydroxy-17-methyl-14 β -[(3-phenylpropyl)oxy]morphinan-6-on (Öl, 257 mg, 0,61 mmol) und Methyljodid (0,38 ml, 6,11 mmol) in Acetonitril (10 ml) wurde 2 Tage lang bei 50 °C (Badtemperatur) unter N₂ gerührt. Eine DC-Untersuchung

zeigte, daß die Reaktion nicht abgeschlossen war. Deshalb wurde weiteres Methyljodid (0,38 ml, 6,11 mmol) zugegeben und weitere 3 Tage unter den selben Bedingungen gerührt. Dann wurde das Lösungsmittel abgedampft und der Eindampfrückstand (367 mg gelbes Schaumharz) mittels Säulenchromatographie (Kieselgel; CH₂Cl₂/MeOH (10:1)) gereinigt. Eindampfrückstand 240 mg (71%) amorphe Verbindung **38**. Fp. 164-170 °C; IR (KBr): 1723 (C=O) cm⁻¹; ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 9,57 (s, C3-OH), 7,3-7,16 (m, 5 arom. H), 6,67 (s, 2 arom. H, C₁-H, C₂-H), 4,88 (s, C₅-H), 3,56 (s, N⁺CH₃, axial), 3,21 (s, ⁺NCH₃, äquatorial); MS (CI): m/z 434 (M⁺).

Beispiel 37:

Synthese des (17S)-4,5α-Epoxy-17-ethyl-3-hydroxy-17-methyl-6-oxo-14β-[(3-phenylpropyl)oxy]morphinaniumiodids (Verbindung **39**)

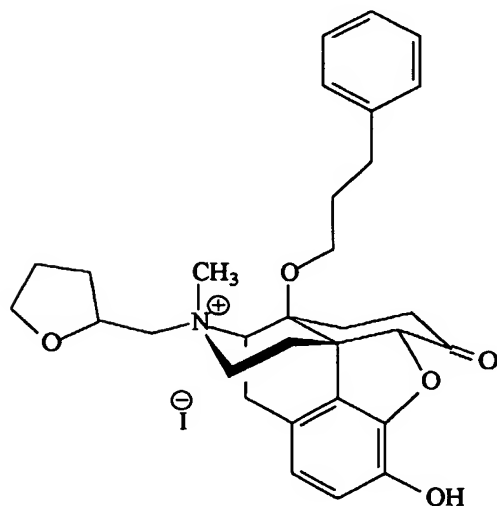


Verbindung **39**

Eine Lösung von Verbindung **20** (s. Beispiel 20) (250 mg, 0,58 mmol) und Methyljodid (0,36 ml, 5,80 mmol) in Acetonitril (10 ml) wurde 6 Tage lang bei 50 °C (Badtemperatur) unter N₂ gerührt. Die Lösung wurde eingedampft und der Eindampfrückstand (320 mg hellbeiges Schaumharz) mittels Säulenchromatographie (Kieselgel; CH₂Cl₂/MeOH: je 1 l: (95/5), (92,5/7,5)) gereinigt. Eindampfrückstand (240 mg, 72%) amorphe Verbindung **39**. Fp. 171-176 °C; IR (KBr): 1723 (C=O) cm⁻¹; ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 9,55 (s, C3-OH), 7,31-7,16 (m, 5 arom. H), 6,68 (s, 2 arom. H, C₁-H, C₂-H), 4,87 (s, C₅-H), 3,44 (3 H, N⁺CH₃, axial), 1,34 (t, 3 H, ⁺NCH₂CH₃, J = 7 Hz); MS (CI): m/z 448 (M⁺).

Beispiel 38:

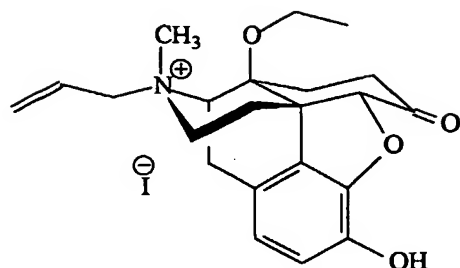
Synthese des (17R)-4,5 α -Epoxy-3-hydroxy-17-methyl-6-oxo-14 β -[(3-phenylpropyl)oxy]-17-[(2-R,S-tetrahydrofuran-2-yl)methyl]morphinaniumiodids (Verbindung **40**)

**Verbindung 40**

Eine Lösung von Verbindung **10** (s. Beispiel 10) (190 mg, 0,39 mmol) und Methyljodid (0,24 ml, 3,9 mmol) in Acetonitril (8 ml) wurde 10 Tage lang bei 40-50 °C (Badtemperatur) unter N₂ gerührt. Die Lösung wurde eingedampft und der Eindampfrückstand (248 mg beiges Schaumharz) mittels Säulenchromatographie (Kieselgel; CH₂Cl₂/MeOH: 2 l: (250/5); 1 l: (250/7,5)) gereinigt. Der resultierende Eindampfrückstand (70 mg gelbes Schaumharz, 28%) war reine Verbindung **40**. Fp. 156-159 °C; IR (KBr): 1724 (C=O) cm⁻¹; ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 9,53 (s, C3-OH), 7,30-7,16 (m, 5 arom. H), 6,68 (s, 2 arom. H, C₁-H, C₂-H), 4,85 (s, 1 H, C₅-H), 3,58 (s, ⁺NCH₃, axial); MS(Cl): m/z 504 (M⁺).

Beispiel 39

Synthese des (17R)-17-Allyl-4,5 α -epoxy-14 β -ethoxy-3-hydroxy-17-methyl-6-oxomorphinaniumiodids (Verbindung **41**)

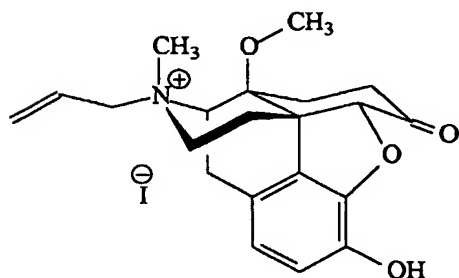


Verbindung 41

Eine Lösung von 14-O-Ethynaloxon (Kobylecki et al. J. Med. Chem. 1982, 25, S. 116) (300 mg, 0,84 mmol) und Methyljodid (0,25 ml, 4,2 mmol) wurden in 8 ml Acetonitril 7 Tage bei 30 °C (Badtemperatur) gerührt und dann eingedampft. Der Eindampfrückstand (450 mg hellbraunes Öl) wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel; CH₂Cl₂/MeOH (250:4)) gereinigt. Eindampfrückstand (110 mg, 35%) amorphe Verbindung 41. Fp. 130-134 °C; IR (KBr): 1724 (CO) cm⁻¹; ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 9,54 (s, C3-OH), 6,70 (s, 2 arom. H), 6,32-6,07 (m, 1 olef. H), 5,84-5,63 (m, 2 olef. H), 4,92 (s, C5-H), 3,49 (s, ⁺NCH₃, axial), 1,24 (t, 3 H, OCH₂CH₃, J = 6,8 Hz); MS(Cl): m/z 370 (M⁺).

Beispiel 40

Synthese des (17R)-17-Allyl-4,5α-epoxy 3-hydroxy-14β-methoxy-17-methyl-6-oxomorphinaniumiodids (Verbindung 42)



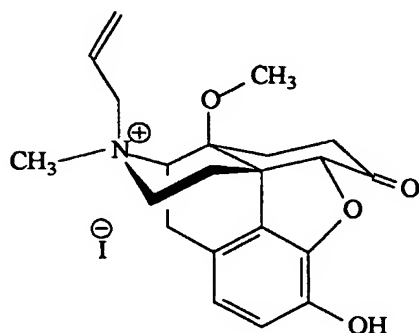
Verbindung 42

Eine Lösung von 14-O-Methylnaloxon (Kobylecki et al. J. Med. Chem. 1982, 25, S. 116) (230 mg, 0,67 mmol) und Methyljodid (0,21 ml, 3,37 mmol) wurde in 10 ml Acetonitril 7

Tage bei 40 °C (Badtemperatur) gerührt und dann eingedampft. Der Eindampfrückstand (341 mg hellbraunes Öl) wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel; CH₂Cl₂/MeOH (250:4,5) → 250:9)) gereinigt. Eindampfrückstand (202 mg, 62%) amorphe Verbindung **42**. Fp. 178-181 °C; IR (KBr): 1722 (CO) cm⁻¹; ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 9,55 (s, C3-OH), 6,70 (s, 2 arom. H), 6,28-6,06 (m, 1 olef. H), 5,82-5,64 (m, 2 olef. H), 4,94 (s, C5-H), 3,45 (s, ⁺NCH₃, axial), 3,38 (s, CH₃O); MS(Cl): m/z 356 (M⁺).

Beispiel 43

Synthese des (17S)-17-Allyl-4,5α-epoxy-3-hydroxy-14β-methoxy-17-methyl-6-oxomorphinaniumiodids (Verbindung **43**)

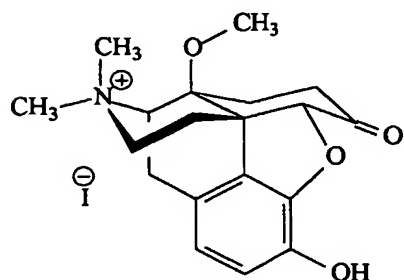


Verbindung **43**

Eine Lösung von 14-O-Methyloxymorphon (Schmidhammer et al. J. Med. Chem. 1984, 27, S. 1575-1579) (210 mg, 0,67 mmol) und Allyliodid (0,28 ml, 3,35 mmol) wurden in 5 ml N,N-Dimethylformamid 7 Tage bei 40 °C (Badtemperatur) gerührt und dann eingedampft. Der Eindampfrückstand (484 mg braunes Öl) wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel; CH₂Cl₂/MeOH (250:5) → 250:12)) gereinigt. Der Eindampfrückstand (134 mg) wurde nochmals mittels Säulenchromatographie (Kieselgel; CH₂Cl₂/MeOH (250:4,5)) gereinigt. Eindampfrückstand 77 mg (27%) amorphe Verbindung **43**. Fp. >140 °C; IR (KBr): 1724 (CO) cm⁻¹; ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 9,57 (s, C3-OH), 6,68 (s, 2 arom. H), 6,28-6,08 (m, 1 olef. H), 5,75-5,63 (m, 2 olef. H), 4,95 (s, C5-H), 3,42 (s, CH₃O), 3,05 (s, ⁺NCH₃, äquatorial), MS(Cl): m/z 356 (M⁺).

Beispiel 42

Synthese des 4,5 α -Epoxy-3-hydroxy-14 β -methoxy-17,17-dimethyl-6-oxo-morphinaniumiodids (Verbindung **44**)

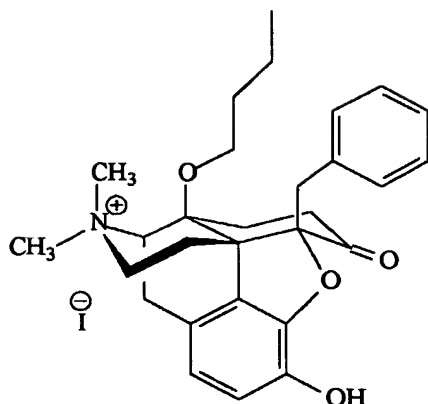


Verbindung **44**

Eine Lösung von 14-O-Methyloxymorphon (Schmidhammer et al. J. Med. Chem. 1984, 27, S. 1575-1579) (200 mg, 0,63 mmol) und Methyljodid (0,32 ml, 5,07 mmol) in Acetonitril (10 ml) wurde 21 Stunden lang unter N₂ bei 50 °C (Badtemperatur) gerührt. Dann wurde nochmals Methyljodid (0,2 ml, 3,17 mmol) zugegeben, weitere 24 h lang unter den selben Bedingungen gerührt und eingedampft. Der Eindampfrückstand (324 mg, braunes Schaumharz) wurde aus MeOH (0,5 ml) kristallisiert und durch Umkristallisation aus MeOH gereinigt. Ausbeute 244 mg (84 %) Verbindung **44**. Fp. 225-240 °C; IR (KBr): 1725 (C=O) cm⁻¹; ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 9,55 (s, C₃-OH), 6,69 (s, 2 arom. H, C₁-H, C₂-H), 4,94 (s, C₅-H), 3,55 (s, ⁺NCH₃, axial), 3,38 (s, OCH₃), 3,22 (s, ⁺NCH₃, äquatorial); MS (CI): m/z 330 (M⁺).

Beispiel 43

Synthese des 5 β -Benzyl-14 β -(butyloxy)-4,5 α -epoxy-3-hydroxy-17,17-dimethyl-6-oxomorphinaniumiodids (Verbindung **45**)



Verbindung 45

NaH (0,52 g, 21,6 mmol) (erhalten aus 0,86 g 60% NaH-Dispersion in Öl durch Waschen mit Petrolether) wurde einer Lösung von 5β-Benzyl-14-hydroxycodeinon (M. Gates et al. J. Org. Chem. 1989, 54, S.972-974) (2,90 g, 7,2 mmol) in 40 ml wasserfreiem N,N-Dimethylformamid unter N₂ bei 0 °C (Badtemperatur) unter Rühren zugefügt. Nach 20 min wurde trans-Crotylbromid (1,26 g, 9,3 mmol) zugesetzt und das Gemisch zunächst für 40 min bei 0 °C (Badtemperatur), dann bei Raumtemperatur für 2 h gerührt. Dann wurden Eisstückchen zugesetzt, bis keine Wasserstoffentwicklung mehr festzustellen war, das Gemisch auf 100 ml Wasser gegossen und mit Dichlormethan (1 x 100 ml, 5 x 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchloridlösung (6 x 250ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, eingedampft und der Eindampfrückstand (3,25 g braunes Öl) mittels Säulenchromatographie (Kieselgel; CH₂Cl₂ / MeOH / konz. NH₄OH 250 : 6 : 0,5) gereinigt. Vom resultierenden gelblichen Öl (1,86 g, 56%) wurden 0,1 g in 5 ml Ether gelöst und etherische HCl zugefügt. Es wurden 0,1 g farblose Kristalle von 5β-Benzyl-14β-[[[(E)-(but-2-enyl)oxy]-7,8-didehydro-4,5α-epoxy-3-methoxy-17-methylmorphinan-6-on Hydrochlorid isoliert. Fp. 125-130 °C; MS (CI): 458 (M⁺+1); IR (KBr): 1684 (C=O) cm⁻¹; ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ in ppm): 9,22 (s, breit, HN⁺), 7,28-7,13 (m, 5 arom. H; 1 olefin. H, CH-8), 6,84 (d, 1 arom. H, J = 8,4 Hz), 6,74 (d, 1 arom. H, J = 8,4 Hz), 6,23 (d, 1 olefin. H, CH-7, J = 10,2 Hz), 5,69-5,34 (m, 2 olefin. H), 3,75 (s, CH₃O), 2,91 (d, CH₃N⁺), 1,69-1,65 (d, 3 H, C14-OCH₂CHCHCH₃, J = 7,4 Hz).

Ein Gemisch von 5 β -Benzyl-14 β -{[(E)-(but-2-enyl)oxy]-7,8-didehydro-4,5 α -epoxy-3-methoxy-17-methylmorphinan-6-on (1,75 g, 3,8 mmol) und 0,24 g Pd/C (10%) in 60 ml Methanol wurde 1,5 Stunden bei 35 psi und Raumtemperatur hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und mit 20 ml Methanol gewaschen. Das Filtrat wurde eingedampft. Ausbeute 1,43 g (81%) hellgelbes Öl, von dem 0,1 g in 5 ml Ether gelöst und durch Zugabe von etherischer HCl das Hydrochlorid gefällt wurde. Es wurden 0,1 g farblose Kristalle von 5 β -Benzyl-14 β -(butoxy)-4,5 α -epoxy-3-methoxy-17-methylmorphinan-6-on Hydrochlorid isoliert. Fp. 148-152 °C; MS (CI): 462 ($M^+ + 1$); IR (KBr): 1729 (C=O) cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ in ppm): 9,00 (s, breit, HN^+), 7,29-7,16 (m, 5 arom. H), 6,85 (d, 1 arom. H, $J = 8,4$ Hz), 6,75 (d, 1 arom. H, $J = 8,4$ Hz), 3,80 (s, CH_3O), 2,94 (d, CH_3N^+ , $J = 4,4$ Hz), 1,02 (t, 3 H, $\text{C14-O}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$, $J = 7,2$ Hz).

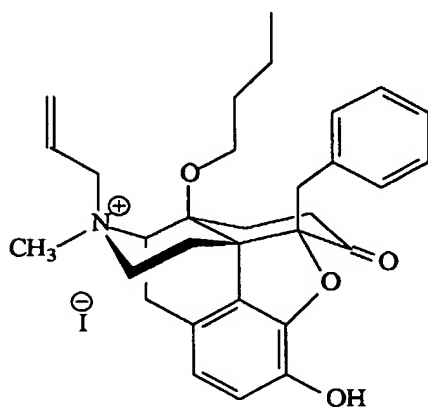
Eine Lösung von 5 β -Benzyl-14 β -butoxy-4,5 α -epoxy-3-methoxy-17-methylmorphinan-6-on (1,30 g, 2,82 mmol) in 10 ml 48% HBr wurde 20 min rückflußerhitzt. Danach wurde die Lösung abgekühlt, auf 100 ml Eis gegossen, mit konz. NH_4OH alkalisiert und mit Dichlormethan (5 x 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchloridlösung (3 x 150 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (0,97 g grauschwarzes Schaumharz) wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel; CH_2Cl_2 / MeOH / konz. NH_4OH 250 : 6 : 0,5) gereinigt. Ausbeute 0,82 g (65%) dunkelgelbes Öl, von dem 0,06 g in 5 ml Ether gelöst und durch Zugabe von etherischer HCl das Hydrochlorid gefällt wurde. Es wurden 0,06 g beige Kristalle von 5 β -Benzyl-14 β -butoxy-4,5 α -epoxy-3-hydroxy-17-methylmorphinan-6-on Hydrochlorid isoliert. Fp. 200-204 °C; MS (CI): 448 ($M^+ + 1$); IR (KBr): 1729 (C=O) cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ in ppm): 9,45 (s, OH), 8,72 (s, breit, HN^+), 7,25-7,22 (m, 5 arom. H), 6,67-6,63 (s, 2 arom. H, CH-1 und CH-2), 2,93 (d, CH_3N^+), 1,02 (t, 3 H, $\text{C14-O}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$, $J = 7,3$ Hz).

Eine Lösung von 5 β -Benzyl-14 β -butoxy-4,5 α -epoxy-3-hydroxy-17-methylmorphinan-6-on (0,32 g, 0,72 mmol) und Methyljodid (0,51 g, 3,58 mmol) in 10 ml wasserfreiem Acetonitril wurde unter N_2 bei 40 °C (Badtemperatur) 2 Tage gerührt und dann eingedampft. Der Eindampfrückstand (0,41 g braunes Öl) wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel; CH_2Cl_2 / MeOH 250 : 6) gereinigt. Ausbeute 0,22 g (54%) leicht beige gefärbte Kristalle der Verbindung 45. Fp. 188-195 °C; MS (CI): 462

(M⁺); IR (KBr): 1729 (C=O) cm⁻¹; ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ in ppm): 9,49 (s, OH), 7,28-7,20 (m, 5 arom. H), 6,69 (d, 1 arom. H, J = 8,2 Hz), 6,62 (d, 1 arom. H, J = 8,2 Hz), 3,61 (s, CH₃N⁺, axial), 3,23 (s, CH₃N⁺, äquatorial), 1,01 (t, 3 H, C14-O(CH₂)₃CH₃, J = 7,0 Hz).

Beispiel 44:

Synthese des (17S)-17-Allyl-5β-benzyl-14β-butoxy-4,5α-epoxy-3-hydroxy-17-methyl-6-oxomorphinaniumiodids (Verbindung 46)

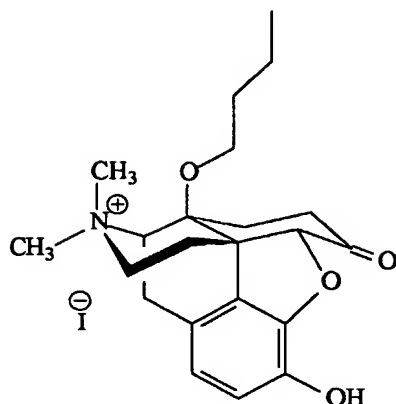


Verbindung 46

Eine Lösung von 5β-Benzyl-14β-butoxy-4,5α-epoxy-3-hydroxy-17-methylmorphinan-6-on (s. Beispiel 45) (0,31 g, 0,69 mmol) und Allylbromid (0,94 g, 5,59 mmol) in 10 ml wasserfreiem Acetonitril wurde unter N₂ bei 40 °C (Badtemperatur) einen Tag lang gerührt und dann eingedampft. Der Eindampfrückstand (0,45 g braunes Öl) wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel; CH₂Cl₂ / MeOH 250 : 5) gereinigt. Ausbeute 0,11 g (26%) beige Kristalle der Verbindung 46. Fp. 200-205 °C; MS (CI): 488,2 (M⁺); IR (KBr): 1728 (C=O) cm⁻¹; ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ in ppm): 9,49 (s, OH), 7,26-7,23 (m, 5 arom. H), 6,67 (s, 2 arom. H, CH-1 und CH-2), 6,22-6,13 (m, 1 olefin. H), 5,80-5,66 (m, 2 olefin. H), 3,50 (s, CH₃N⁺, äquatorial), 1,02 (t, C14-O(CH₂)₃CH₃, J = 7,4 Hz).

Beispiel 45

Synthese des 14β-Butoxy-4,5α-epoxy-3-hydroxy-17,17-dimethyl-6-oxomorphinaniumiodids (Verbindung 47)



Verbindung 47

NaH (0,92 g, 38,3 mmol) (erhalten aus 1,53 g 60% NaH-Dispersion in Öl durch Waschen mit Petrolether) wurde einer Suspension von 14-Hydroxycodeinon (Iijima et al., J. Med. Chem. 1978, 21, S.398) (4,0 g, 12,8 mmol) in 50 ml wasserfreiem N,N-Dimethylformamid unter N₂ bei 0 °C (Badtemperatur) unter Rühren zugefügt. Nach 20 min wurde in 20 ml DMF gelöstes trans-Crotylbromid (2,24 g, 16,6 mmol) zugetropft und das Gemisch zunächst für 40 min bei 0 °C (Badtemperatur), dann bei Raumtemperatur für 3 h weiter gerührt. Dann wurden Eisstückchen zugesetzt, bis keine Wasserstoffentwicklung mehr festzustellen war, das Gemisch wurde auf 100 ml Wasser gegossen und mit Dichlormethan (1 x 100 ml, 5 x 50 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter Natriumchloridlösung (6 x 250 ml) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Der Eindampfrückstand (5,2 g gelbbraunes Öl) wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel; CH₂Cl₂ / MeOH / konz. NH₄OH (250 : 5 : 0,5)) gereinigt. Es resultierte ein gelbliches Öl (2,20 g), das aus Methanol kristallisiert wurde. Ausbeute 1,75 g (36%) gelbliche Kristalle von 14β-[(E)-(But-2-enyl)oxy]-7,8-didehydro-4,5α-epoxy-3-methoxy-17-methylmorphinan-6-on. Fp. 113-117 °C; MS (CI): 368,2 (M⁺+1); IR (KBr): 1679 (C=O) cm⁻¹; ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ in ppm): 7,13 (d, 1 olefin. H; CH-8, J = 10,0 Hz), 6,73 (d, 1 arom. H, J = 8,0 Hz), 6,64 (d, 1 arom. H, J = 8,0 Hz), 6,14 (d, 1 olefin. H, CH-7, J = 9,8 Hz), 5,69-5,43 (m, 2 olefin. H), 4,78 (s, CH-5), 4,03-3,80 (m, 2H, C14-OCH₂-), 3,72 (s, CH₃O), 2,34 (s, CH₃N), 1,64 (d, OCH₂CHCHCH₃, J = 6,0 Hz).

Ein Gemisch von 14 β -[[*(E)*-(But-2-enyl)oxy]-7,8-didehydro-4,5 α -epoxy-3-methoxy-17-methylmorphinan-6-on (0,82 g, 2,23 mmol) und 0,82 g Pd/C (10%) in 50 ml Methanol wurde 45 min bei 30 psi und Raumtemperatur hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert, mit 20 ml Methanol gewaschen und das Filtrat eingedampft. Ausbeute 1,02 g hellgelbes Öl, das mittels Säulenchromatographie (Kieselgel; CH₂Cl₂ / MeOH / konz. NH₄OH (250 : 2 : 0,5)) gereinigt wurde. Es resultierte ein gelbliches Öl, das aus Methanol kristallisiert wurde. Ausbeute 0,52 g (63%) farblose Kristalle von 14 β -Butoxy-4,5 α -epoxy-3-methoxy-17-methylmorphinan-6-on isoliert. Fp. 112-117 °C; MS (CI): 371,1 (M⁺+1); IR (KBr): 1722 (C=O) cm⁻¹; ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ in ppm): 6,74 (d, 1 arom. H, J = 8,0 Hz), 6,65 (d, 1 arom. H, J = 8,2 Hz), 4,75 (s, CH-5), 3,78 (s, CH₃O), 2,29 (s, CH₃N), 0,93 (t, OCH₂CH₂CH₂CH₃, J = 7,2 Hz).

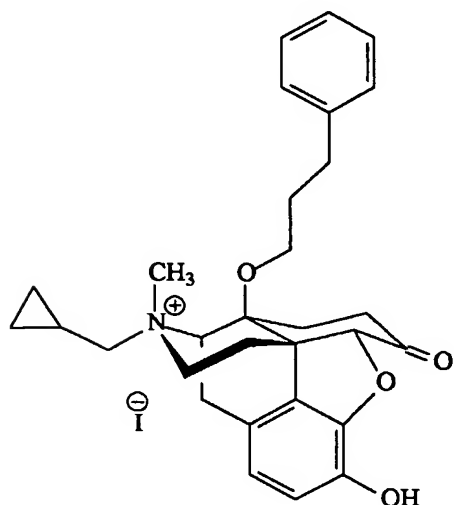
Eine Lösung von 14 β -Butoxy-4,5 α -epoxy-3-methoxy-17-methylmorphinan-6-on (0,30 g, 0,81 mmol) in 3,2 ml 48% HBr wurde 8 min rückflußerhitzt. Danach wurde die Lösung abgekühlt, auf 20 ml Eis gegossen, mit konz. NH₄OH alkalisiert und mit Dichlormethan (5 x 30 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchloridlösung (3 x 100 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (0,29 g braunes Öl) wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel; CH₂Cl₂ / MeOH / konz. NH₄OH 250 : 5 : 0,5) gereinigt. Ausbeute 0,06 g (21%) dunkelgelbes Öl, welches in 5 ml Ether gelöst wurde und mit etherischer HCl in das Hydrochlorid überführt wurde. Es wurden 0,06 g hellbraune Kristalle von 14 β -Butoxy-4,5 α -epoxy-3-hydroxy-17-methylmorphinan-6-on Hydrochlorid isoliert. Fp. 168-172 °C; MS (CI): 358,2 (M⁺+1); IR (KBr): 1725 (C=O) cm⁻¹; ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ in ppm): 9,51 (s, OH), 8,75 (s, breit, HN⁺), 6,71 (d, 1 arom. H, J = 8,2 Hz), 6,65 (d, 1 arom. H, J = 8,0 Hz), 4,92 (s, CH-5), 2,82 (d, CH₃N⁺, J = 4,4 Hz), 0,95 (t, O(CH₂)₃CH₃, J = 7,4 Hz).

Eine Lösung von 14 β -Butoxy-4,5 α -epoxy-3-hydroxy-17-methylmorphinan-6-on (0,53 g, 1,49 mmol) und Methyljodid (1,06 g, 7,44 mmol) in 10 ml wasserfreiem Acetonitril wurde unter N₂ bei 40 °C (Badtemperatur) 2 Tage gerührt und dann eingedampft. Der Eindampfrückstand (0,70 g braunes Öl) wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel; CH₂Cl₂ / MeOH 250 : 4) gereinigt. Ausbeute 0,31 g (42%) farblose Kristalle der Verbindung 47. Fp. 180-185 °C; MS (CI): 372,2 (M⁺); IR (KBr): 1726 (C=O) cm⁻¹; ¹H-

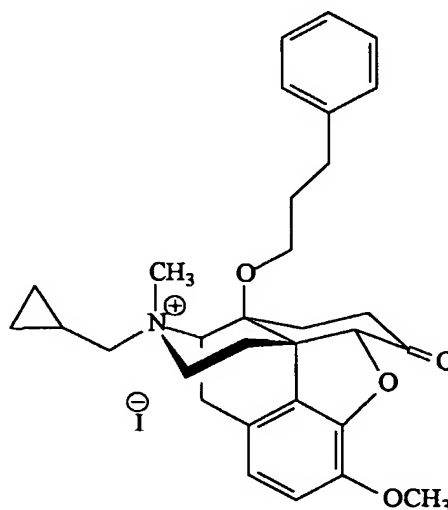
NMR (DMSO- d_6 , δ in ppm): 9,55 (s, OH), 6,68 (s, 2 arom. H), 4,95 (s, CH-5), 3,57 (s, CH_3N^+ , axial), 3,21 (s, CH_3N^+ , äquatorial), 0,94 (t, $\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$, $J = 7,3$ Hz).

Beispiel 46

Synthese des (17R)-17-Cyclopropylmethyl-4,5 α -epoxy-3-hydroxy-17-methyl-6-oxo-14 β -[(3-phenylpropyl)oxy]morphinaniumiodids (Verbindung 48) und des (17R)-17-Cyclopropylmethyl-4,5 α -epoxy-3-methoxy-17-methyl-6-oxo-14 β -[(3-phenylpropyl)oxy]morphinaniumiodids (Verbindung 49)



Verbindung 48



Verbindung 49

Ein Gemisch aus 17-Cyclopropylmethyl-4,5 α -epoxymorphinan-6-spiro-2'-(1,3-dioxolan)-3,14 β -diol (Schmidhammer et al., Heterocycles 1998, 49, 1, S. 489-498) (7,92 g, 20,55 mmol), K_2CO_3 (7,67 g, 55,49 mmol), Benzylbromid (4,57 g, 26,72 mmol) und 80 ml wasserfreiem N,N-Dimethylformamid wurde unter N_2 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Das anorganische Material wurde abfiltriert, mit Dichlormethan gewaschen und das Filtrat eingedampft. Der kristalline Eindampfrückstand (10,97 g) wurde aus Methanol umkristallisiert. Ausbeute 8,80 g (90%) farblose Kristalle von 3-Benzoyloxy-17-cyclopropylmethyl-4,5 α -epoxy-14 β -hydroxymorphinan-6-spiro-2'-(1,3-dioxolan). Fp. 130-131 °C; MS (CI): 476 ($\text{M}^+ + 1$); IR (KBr): 3352 (OH) cm^{-1} ; ^1H -NMR (CDCl_3 , δ in ppm): 7,42-7,27 (m, 5 arom. H), 6,75 (d, 1 arom. H, $J = 8,3$ Hz), 6,54 (d, 1 arom. H, $J = 8,3$

Hz), 5,17 (d, 1 H, J = 11,7 Hz, OCH₂Ph), 5,10 (d, 1 H, J = 11,7 Hz, OCH₂Ph), 4,58 (s, CH-5), 4,19-3,73 (m, 4H, OCH₂CH₂O).

NaH (2,24 g, 93,6 mmol) (erhalten aus 3,75 g 60% NaH-Dispersion in Öl durch Waschen mit Petrolether) wurde einer Lösung von 3-Benzoyloxy-17-cyclopropylmethyl-4,5α-epoxy-14β-hydroxymorphinan-6-spiro-2'-(1,3-dioxolan) (14,8 g, 31,2 mmol) in 100 ml wasserfreiem N,N-Dimethylformamid unter N₂ bei 0 °C (Badtemperatur) unter Rühren zugefügt. Nach 20 min wurde in 20 ml DMF gelöstes Cinnamylbromid (7,99 g, 40,6 mmol) zugetropft und das Gemisch für 25 min bei 0 °C (Badtemperatur), dann bei Raumtemperatur für 3,5 h gerührt. Dann wurden Eisstückchen zugesetzt, bis keine Wasserstoffentwicklung mehr festzustellen war. Das Gemisch wurde auf 200 ml Wasser gegossen, mit Dichlormethan (4 x 100 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter Natriumchloridlösung (5 x 250 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Eindampfrückstand (18,2 g gelbbraunes Öl) wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel; CH₂Cl₂ / MeOH / konz. NH₄OH 250 : 3 : 0,5) gereinigt. Es resultierte ein gelbliches Öl (6,1 g, 33%), von dem 0,2 g in 5 ml Ether gelöst wurden und mit etherischer HCl in das Hydrochlorid überführt wurden. Es wurden 0,1 g beige Kristalle von 3-Benzoyloxy-17-cyclopropylmethyl-4,5α-epoxy-14β-[(E)-3-phenylprop-2-enyl]oxy)morphinan-6-spiro-2'-(1,3-dioxolan) Hydrochlorid isoliert. Fp. 133-136 °C; MS (CI): 592 (M⁺+1); ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 8,23 (s, breit, HN⁺), 7,53-7,24 (m, 10 arom. H), 6,93 (d, 1 arom. H, J = 8,4 Hz), 6,70 (d, 1 arom. H, J = 8,4 Hz), 6,70 (m, 2 olefin. H), 5,15 (s, 2H, C3-OCH₂Ph), 4,65 (s, CH-5), 4,33-4,20 (m, 2H, OCH₂CHCHPh), 4,04-3,74 (m, 4H, OCH₂CH₂O).

Ein Gemisch von 3-Benzoyloxy-17-cyclopropylmethyl-4,5α-epoxy-14β-[(E)-3-phenylprop-2-enyl]oxy)morphinan-6-spiro-2'-(1,3-dioxolan) (6,08 g, 10,3 mmol) und 0,60 g Pd/C (10%) in einem Gemisch aus 100 ml Methanol und 50 ml Tetrahydrofuran wurde 2,5 Stunden bei 30 psi und Raumtemperatur hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert, mit je 20 ml Methanol und Tetrahydrofuran gewaschen und das Filtrat eingedampft. Eindampfrückstand 4,02 g hellgelbes Öl, das mittels Säulenchromatographie (Kieselgel; CH₂Cl₂ / MeOH / konz. NH₄OH 250 : 5 : 0,5) gereinigt wurde. Es resultierte ein gelbliches Öl (2,75g, 53%), von dem 0,07 g in 5 ml Ether gelöst wurden und mit etherischer HCl in das Hydrochlorid übergeführt wurden. Es wurden 0,06 g farblose Kristalle von 17-Cyclopropylmethyl-4,5α-epoxy-3-hydroxy-14β-[(3-

phenylpropyl)oxy]morphinan-6-spiro-2'-(1,3-dioxolan) Hydrochlorid isoliert. Fp. 158-162 °C; MS (CI): 504 ($M^+ + 1$); $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ in ppm): 9,24 (s, OH), 7,79 (s, breit, HN^+), 7,35-7,18 (m, 5 arom. H), 6,68 (d, 1 arom. H, $J = 8,0$ Hz), 6,57 (d, 1 arom. H, $J = 8,0$ Hz), 4,51 (s, CH-5), 4,09-3,71 (m, 4H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$).

Eine Lösung von 17-Cyclopropylmethyl-4,5 α -epoxy-3-hydroxy-14 β -[(3-phenylpropyl)oxy]morphinan-6-spiro-2'-(1,3-dioxolan) (0,22 g, 0,44 mmol) in 5 ml eines Gemisches aus HCl konz./MeOH (4:9) wurde 1 h lang rückflußerhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das entstandene Kristallinat abfiltriert, das Filtrat eingedampft und der Rückstand aus Ether kristallisiert. Ausbeute 0,122 g (61%) farblose nadelförmige Kristalle von 17-Cyclopropylmethyl-4,5 α -epoxy-3-hydroxy-14 β -[(3-phenylpropyl)oxy]morphinan-6-on Hydrochlorid. Fp. 200-230 °C; MS (CI): 460,3 ($M^+ + 1$); IR (KBr): 1725 (C=O) cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ in ppm): 9,52 (s, OH), 8,20 (s, breit, HN^+), 7,30-7,18 (m, 5 arom. H), 6,71 (d, 1 arom. H, $J = 8,0$ Hz), 6,64 (d, 1 arom. H, $J = 8,0$ Hz), 4,89 (s, CH-5).

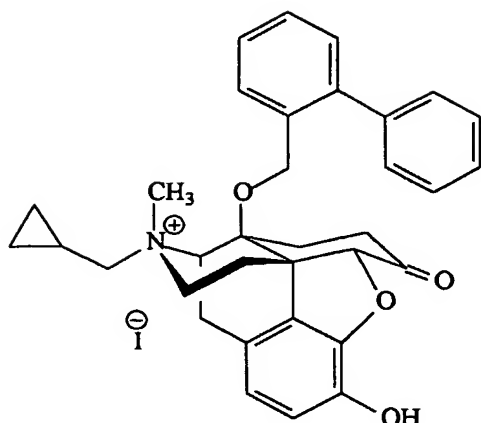
Eine Lösung von 17-Cyclopropylmethyl-4,5 α -epoxy-3-hydroxy-14 β -[(3-phenylpropyl)oxy]morphinan-6-on (0,54 g, 1,17 mmol) und Methyljodid (0,83 g, 5,84 mmol) in 10 ml wasserfreiem Acetonitril wurde unter N_2 bei 40 °C (Badtemperatur) 5 Tage gerührt und dann eingedampft. Der Rückstand (0,72 g braunes Öl) wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel; CH_2Cl_2 / MeOH 250 : 4) gereinigt. Es wurden zwei verschiedene Produkte isoliert:

Verbindung **48**: Ausbeute 0,21 g (30%) farblose Kristalle. Fp. 175-176 °C; MS (CI): 474 (M^+); IR (KBr): 1726 (C=O) cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ in ppm): 9,53 (s, breit, OH), 7,31-7,17 (m, 5 arom. H), 6,69 (s, 2 arom. H), 4,87 (s, CH-5), 3,53 (s, CH_3N^+ , axial).

Verbindung **49**: Ausbeute 0,03 g (4%) hellorange Kristalle. Fp. 133-136 °C; MS (CI): 488 (M^+); IR (KBr): 1725 (C=O) cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ in ppm): 7,31-7,19 (m, 5 arom. H), 6,89 (d, 1 arom. H, $J = 8,4$ Hz), 6,82 (d, 1 arom. H, $J = 8,4$ Hz), 4,94 (s, CH-5), 3,81 (s, C3-OCH₃), 3,55 (s, CH_3N^+ , axial).

Beispiel 47

Synthese des (17R)-17-Cyclopropylmethyl-4,5 α -epoxy-3-hydroxy-17-methyl-6-oxo-14 β -[(2-phenylbenzyl)oxy]morphinaniumiodids (Verbindung **50**)



Verbindung 50

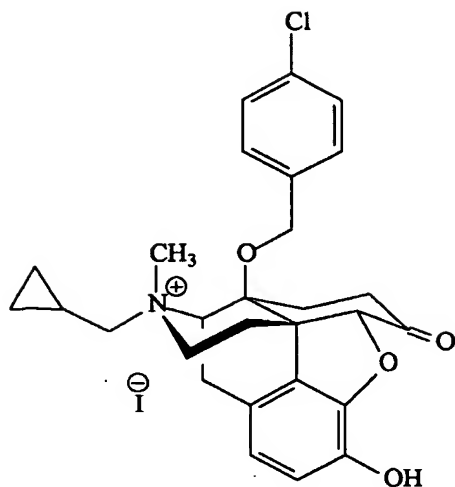
NaH (1,51 g, 62,9 mmol) (erhalten aus 2,51 g 60% NaH-Dispersion in Öl durch Waschen mit Petrolether) wurde einer Lösung von 3-Benzyloxy-17-cyclopropylmethyl-4,5 α -epoxy-14 β -hydroxymorphinan-6-spiro-2'-(1,3-dioxolan) (s. Beispiel 46) (5,99 g, 12,6 mmol) in 75 ml wasserfreiem N,N-Dimethylformamid unter N₂ bei 0 °C (Badtemperatur) unter Rühren zugefügt. Nach 20 min wurde 2-Phenylbenzylbromid (4,04 g, 16,4 mmol) zugegeben und das Gemisch 20 min bei 0 °C (Badtemperatur), dann bei Raumtemperatur 2 h gerührt. Dann wurden Eisstückchen zugesetzt, bis keine Wasserstoffentwicklung mehr festzustellen war, das Gemisch wurde auf 200 ml Wasser gegossen, mit Dichlormethan (1 x 100 ml, 2 x 75ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit Wasser (5 x 300ml) und gesättigter Natriumchloridlösung (1 x 100ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Vom Eindampfrückstand (7,90 g braunes Öl) wurden 3,52 g mittels Säulenchromatographie (Kieselgel; CH₂Cl₂ / MeOH / konz. NH₄OH 250 : 2,5 : 0,5) gereinigt. Es resultierte ein gelbliches Öl (2,83 g), das in 15 ml Ether gelöst wurde und mit etherischer HCl in das Hydrochlorid überführt wurde. So wurden 2,20 g farblose Kristalle von 3-Benzyloxy-17-cyclopropylmethyl-4,5 α -epoxy-14 β -[(2-phenylbenzyl)oxy]morphinan-6-spiro-2'-(1,3-dioxolan) Hydrochlorid erhalten. Fp. 142-144 °C; MS (CI): 642 (M⁺+1); ¹H-NMR der gereinigten Base (DMSO-d₆): δ 7,70-7,25 (m, 14 arom. H), 6,76 (d, 1 arom. H, J = 8,4 Hz), 6,53 (d, 1 arom. H, J = 8,4 Hz), 5,10 (s, 2H, C3-OCH₂Ph), 4,63 (d, 1 H, C14-OCH₂, J = 10,6 Hz), 4,46 (s, CH-5), 4,34 (d, 1 H, C14-OCH₂, J = 10,6 Hz), 4,10-3,69 (m, 4H, OCH₂CH₂O).

Eine Lösung von 3-Benzyl-17-cyclopropylmethyl-4,5 α -epoxy-14 β -[(2-phenylbenzyl)oxy]morphinan-6-spiro-2'-(1,3-dioxolan) Hydrochlorid (2,10 g, 3,10 mmol) in 40 ml eines Gemisches aus konz. HCl/MeOH (4:9) wurde 1,5 h lang rückflußerhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das Gemisch auf 100 ml Eis gegossen, mit konz. NH₄OH alkalisiert und mit Dichlormethan (1 x 100 ml, 4 x 75ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit Wasser (2 x 150ml) und gesättigter Natriumchloridlösung (1 x 100ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Es wurde ein gelbes Öl (1,90 g) erhalten, das mittels Säulenchromatographie (Kieselgel; CH₂Cl₂ / MeOH / konz. NH₄OH (250 : 3 : 0,5)) gereinigt wurde. Es resultierte ein gelbliches Öl (0,7 g, 42%), von dem 0,16 g in 5 ml Ether gelöst wurden und mit etherischer HCl in das Hydrochlorid überführt wurden. Es wurden 0,12 g farblose Kristalle von 17-Cyclopropylmethyl-4,5 α -epoxy-3-hydroxy-14 β β-[(2-phenylbenzyl)oxy]morphinan-6-on Hydrochlorid isoliert. Fp. 181-186 °C; MS (CI): 508 (M⁺+1); IR (KBr): 1725 (C=O) cm⁻¹; ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ in ppm): 9,58 (s, OH), 8,33 (s, breit, HN⁺), 7,95-7,25 (m, 9 arom. H), 6,72 (d, 1 arom. H, J = 8,0 Hz), 6,64 (d, 1 arom. H, J = 8,0 Hz), 5,14 (s, CH-5), 4,84 (d, 1 H, C14-OCH₂-R, J = 12,4 Hz), 4,56 (d, 1 H, C14-OCH₂-R, J = 12,4 Hz).

Eine Lösung von 17-Cyclopropylmethyl-4,5 α -epoxy-3-hydroxy-14 β -[(2-phenylbenzyl)oxy]morphinan-6-on (0,39 g, 0,76 mmol) und Methyljodid (0,54 g, 3,79 mmol) in 6 ml wasserfreiem Acetonitril wurde unter N₂ bei 40 °C (Badtemperatur) 2 Tage gerührt und dann eingedampft. Der Rückstand (0,5 g braunes Öl) wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel; CH₂Cl₂ / MeOH 250 : 4) gereinigt. Ausbeute 0,02 g (4%) beige Kristalle der Verbindung **50**. Fp. 219-221 °C; MS (CI): 522 (M⁺); IR (KBr): 1725 (C=O) cm⁻¹; ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 9,53 (s, OH), 7,68-7,25 (m, 9 arom. H), 6,67 (s, 2 arom. H), 4,73 (d, C14-OCH₂), 4,61 (s, CH-5), 3,26 (s, CH₃N⁺, axial).

Beispiel 48

Synthese des (17R)-14 β -[(4-Chlorbenzyl)oxy]-17-cyclopropylmethyl-4,5 α -epoxy-3-hydroxy-17-methyl-6-oxomorphinanumiodids (Verbindung **51**)



Verbindung 51

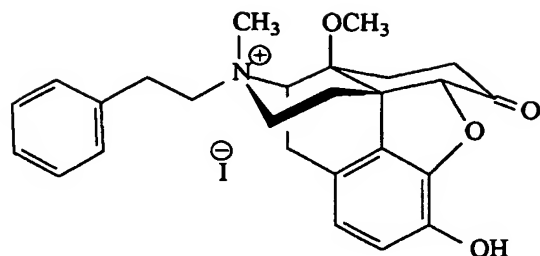
NaH (1,28 g, 53,3 mmol) (erhalten aus 2,13 g 60% NaH-Dispersion in Öl durch Waschen mit Petrolether) wurde einer Lösung von 3-(Benzyloxy)-17-(cyclopropylmethyl)-4,5α-epoxy-14β-hydroxymorphinan-6-spiro-2'-(1,3-dioxolan) (s. Beispiel 48) (5,00 g, 10,6 mmol) in 75 ml wasserfreiem N,N-Dimethylformamid unter N₂ bei 0 °C (Badtemperatur) unter Rühren zugefügt. Nach 20 min wurde 4-Chlorbenzylbromid (2,95 g, 14,3 mmol) zugegeben und das Gemisch zunächst 30 min bei 0 °C (Badtemperatur), dann bei Raumtemperatur 1,5 Stunden gerührt. Dann wurden Eisstückchen zugesetzt, bis keine Wasserstoffentwicklung mehr festzustellen war, das Gemisch auf 400 ml Wasser gegossen, mit Dichlormethan (3 x 100 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit Wasser (5 x 400 ml) und gesättigter Natriumchloridlösung (1 x 100 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Eindampfrückstand (6,45 g gelbes Öl) wurde aus Methanol kristallisiert. Ausbeute 4,72 g (75%) farblose Kristalle von 3-Benzyloxy-14β-[(4-Chlorbenzyl)oxy]-17-cyclopropylmethyl-4,5α-epoxymorphinan-6-spiro-2'-(1,3-dioxolan). Fp. 122-125 °C; MS (CI): 600 (M⁺+1); ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ in ppm): 7,53-7,35 (m, 9 arom. H), 6,78 (d, 1 arom. H, J = 8,4 Hz), 6,57 (d, 1 arom. H, J = 8,4 Hz), 5,11 (d, 2 H, C₃-OCH₂Ph), 4,65 (d, 1 H, C₁₄-OCH₂, J = 11,2 Hz), 4,23 (s, CH-5), 4,30 (d, 1 H, C₁₄-OCH₂, J = 11,2 Hz), 4,10-3,70 (m, 4H, OCH₂CH₂O).

Eine Lösung von 3-Benzoyloxy-14 β -[(4-Chlorbenzyl)oxy]-17-(cyclopropylmethyl)-4,5 α -epoxymorphinan-6-spiro-2'-(1,3-dioxolan) (4,60 g, 7,66 mmol) in 100 ml eines Gemisches aus HCl konz./MeOH (4:9) wurde 1,5 h lang rückflußerhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch auf 300 ml Eis gegossen, mit konz. NH₄OH alkalisiert, mit Dichlormethan (3 x 150 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit Wasser (2 x 150 ml) und gesättigter Natriumchloridlösung (1 x 100 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Eindampfrückstand (4,86 g gelbes Öl) wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel; CH₂Cl₂ / MeOH / konz. NH₄OH 250 : 3 : 0,5) gereinigt. Es resultierte ein gelbliches Öl (1,18 g, 33%), von dem 0,26 g in 5 ml Ether gelöst wurden und mit etherischer HCl in das Hydrochlorid überführt wurden. Es wurden 0,23 g farblose Kristalle von 14 β -[(4-Chlorbenzyl)oxy]-17-cyclopropylmethyl-4,5 α -epoxy-3-hydroxymorphinan-6-on Hydrochlorid isoliert. Fp. 195-200 °C; MS (CI): 466,1 (M⁺+1); IR (KBr): 1725 (C=O) cm⁻¹; ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ in ppm): 9,59 (s, OH), 8,63 (s, breit, HN⁺), 7,61 (d, 2 arom. H, C14-OCH₂Ph-Cl, J = 8,4 Hz), 7,47 (d, 2 arom. H, C14-OCH₂Ph-Cl, J = 8,4 Hz), 6,73 (d, 1 arom. H, J = 8,2 Hz), 6,68 (d, 1 arom. H, J = 8,0 Hz), 5,08 (s, CH-5), 4,80 (d, 1 H, C14-OCH₂, J = 12 Hz), 4,72 (d, 1 H, C14-OCH₂, J = 12 Hz).

Eine Lösung von 14 β -[(4-Chlorbenzyl)oxy]-17-cyclopropylmethyl-4,5 α -epoxy-3-hydroxymorphinan-6-on (0,50 g, 1,07 mmol) und Methyljodid (0,76 g, 5,37 mmol) in 8 ml wasserfreiem Acetonitril wurde unter N₂ bei 40 °C (Badtemperatur) 6 Tage gerührt und dann eingedampft. Der Rückstand (0,56 g braunes Öl) wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel; CH₂Cl₂ / MeOH 250 : 4) gereinigt. Ausbeute 0,07 g (11%) beige Kristalle der Verbindung **51**. Fp. 214-219 °C; MS (CI): 480 (M⁺); IR (KBr): 1733 (C=O) cm⁻¹; ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ in ppm): 9,57 (s, OH), 7,57 (d, 2 arom.H, C14-OCH₂Ph-Cl, J = 8,6 Hz), 7,48 (d, 2 arom.H, C14-OCH₂Ph-Cl, J = 8,6 Hz), 6,71 (s, 2 arom. H), 5,10 (s, CH-5), 4,86 (d, 1H, C14-OCH₂, J = 11,4 Hz), 4,75-4,66 (m, 3H, C14-OCH₂ und CH-9), 3,44 (s, CH₃N⁺, axial).

Beispiel 49

Synthese des 17(R)-4,5 α -Epoxy-3-hydroxy-14 β -methoxy-17-methyl-6-oxo-17-(2-phenylethyl)morphinaniumiodids (Verbindung **52**)

**Verbindung 52**

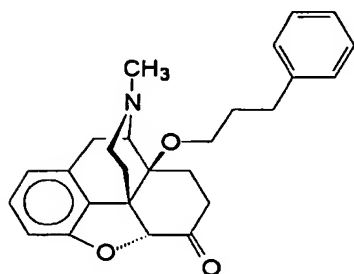
Ein Gemisch aus 4,5 α -Epoxy-3,14 β -dimethoxymorphinan-6-on (Kobylecki et al., J. Med. Chem., 1982, 25, 2, S.116-120) (1,44 g, 4,57 mmol), Kaliumcarbonat (4,11 g, 29,7 mmol), 2-Phenylethylbromid (1,1 g, 5,94 mmol) und 20 ml N,N-Dimethylformamid wurde 5,5 h bei 80 °C (Badtemperatur) unter N₂ gerührt. Dann wurde 200 ml Wasser zugesetzt und mit Dichlormethan (4 x 50ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (6 x 130ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Ausbeute 1,95 g gelbliches Öl von 4,5 α -Epoxy-3,14 β -dimethoxy-17-(2-phenylethyl)morphinan-6-on, welches unverändert für den nächsten Syntheseschritt eingesetzt wurde. Analytische Daten: ¹H-NMR (CDCl₃, δ in ppm): 7,30-7,18 (m, 5 arom. H), 6,69 (d, 1 arom. H, J = 8,0 Hz), 6,60 (d, 1 arom. H, J = 8,0 Hz), 4,64 (s, CH-5), 3,89 (s, C3-OCH₃), 3,18 (s, C14-OCH₃).

Eine Lösung von 4,5 α -Epoxy-3,14 β -dimethoxy-17-(2-phenylethyl)morphinan-6-on (2,4 g, 5,72 mmol) in 25 ml 48% HBr wurde 13 min rückflußerhitzt. Danach wurde die Lösung abgekühlt, auf 100 ml Eis gegossen, mit konz. NH₄OH alkalisiert und mit Dichlormethan (5 x 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchloridlösung (3 x 150 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (2,40 g braunes Öl) wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel; CH₂Cl₂ / MeOH / konz. NH₄OH 250 : 2 : 0,5) gereinigt. Ausbeute 0,4 g (17%) dunkelgelbes Öl, von dem 0,04 g in 5 ml Ether gelöst wurden und mit etherischer HCl das Hydrochlorid erhalten wurde. Es wurden 0,02 g farblose Kristalle von 4,5 α -Epoxy-3-hydroxy-14 β -methoxy-17-(2-phenylethyl)morphinan-6-on Hydrochlorid isoliert. Fp. 259-262 °C; MS (CI): 406 (M⁺+1); IR (KBr): 1731 (C=O) cm⁻¹; ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ in ppm): 9,52 (s, OH), 9,28 (s, breit, HN⁺), 7,38-7,25 (m, 5 arom. H), 6,70 (s, 2 arom. H, CH-1 und CH-2), 4,96 (s, CH-5), 3,40 (s, C14-OCH₃).

Eine Lösung von 4,5 α -Epoxy-3-hydroxy-14 β -methoxy-17-(2-phenylethyl)morphinan-6-on (0,32 g, 0,78 mmol) und Methyljodid (0,56 g, 3,92 mmol) in 6 ml wasserfreiem Acetonitril wurde unter N₂ bei 40 °C (Badtemperatur) 2 Tage gerührt und dann eingedampft. Der Rückstand (0,32 g braunes Öl) wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel; CH₂Cl₂ / MeOH 250 : 2) gereinigt. Ausbeute 0,07 g (16%) farblose Kristalle der Verbindung **52**. Fp. 180-181 °C; MS (CI): 420 (M⁺+1); IR (KBr): 1727 (C=O) cm⁻¹; ¹H-NMR (D₂O, δ in ppm): 7,17-7,14 (m, 5 arom. H), 6,56 (s, 2 arom. H), 5,18 (s, CH-5), 3,64 (s, CH₃N⁺, axial), 3,44 (s, OCH₃).

Beispiel 50

4,5 α -Epoxy-17-methyl-14 β -[(3-phenylpropyl)oxy]morphinan-6-on (Verbindung **53**)



Verbindung 53

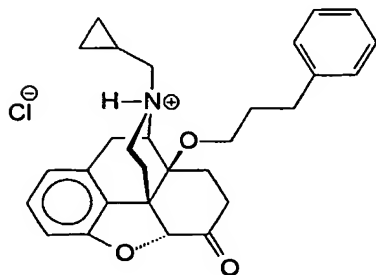
Zu einer Lösung von 4,5 α -Epoxy-3-hydroxy-17-methyl-14 β -[(3-phenylpropyl)oxy]morphinan-6-on (s. Beispiel 36) (6,38 g, 15,20 mmol) in 40 ml wasserfreiem Dimethylformamid wurde wasserfreies K₂CO₃ (5,67 g, 41,06 mmol) und 5-Chlor-1-phenyl-1H-tetrazol (3,02 g, 16,73 mmol) zugegeben und dieses Gemisch 23 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 300 ml H₂O wurde mit CH₂Cl₂ (3x75 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit H₂O (2x200 ml) und gesättigter NaCl-Lösung (3x250 ml) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Der Eindampfrückstand (7,48 g gebliches Öl) wurde säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel; CH₂Cl₂ / MeOH / konz. NH₄OH (250 : 2 : 0,5)). Die geeigneten Fraktionen wurden eingedampft. Es resultierte 6,41 g gelbes Öl (4,5 α -Epoxy-17-methyl-14 β -[(3-phenylpropyl)oxy]-3-[(1-phenyl-1H-tetrazol-5-yl)oxy]morphinan-6-on; 75%), das ohne weitere Reinigung für den nächsten

Reaktionsschritt verwendet wurde. Für analytische Zwecke wurde eine kleine Menge aus Ether kristallisiert und so 4,5 α -Epoxy-17-methyl-14 β -[(3-phenylpropyl)oxy]-3-[(1-phenyl-1H-tetrazol-5-yl)oxy]morphinan-6-on als farblose Kristalle erhalten. Fp. 117-119 °C; MS (CI): 564 ($M^+ + 1$); IR (KBr): 1723 (C=O) cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 7,88-7,837 (m, 2 arom. H), 7,73-7,62 (m, 3 arom. H), 7,30-7,16 (m, 6 arom. H), 6,85 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 arom. H), 4,93 (s, CH-5), 2,29 (s, 3H, N17-CH $_3$).

Ein Gemisch aus 4,5 α -Epoxy-17-methyl-14 β -[(3-phenylpropyl)oxy]-3-[(1-phenyl-1H-tetrazol-5-yl)oxy]morphinan-6-on (6,20 g, 11,00 mmol), 10%-igem Pd/C-Katalysator (2,48 g) und 100 ml Eisessig wurde bei 50 psi und 40 °C 17 h lang hydriert. Nach Abfiltrieren vom Katalysator wurde das Filtrat auf ein Volumen von 30 ml eingeeengt, 150 ml Eis/Wasser-Gemisch zugesetzt und nach Alkalisierung mit konz. NH_4OH mit CH_2Cl_2 (1x100 ml, 3x75 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung (4x200 ml) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Der Eindampfrückstand (4,15 g gelbliches Öl, DC-rein) wurde aus wenig Methanol kristallisiert und so 3,20 g (72%) der Verbindung **53** als farblose Kristalle erhalten. Fp. 105-109 °C; MS (CI): 404 ($M^+ + 1$); IR (KBr): 1721 (C=O) cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 7,29-7,16 (m, 5 arom. H), 7,04 (t, $J = 8,0$ Hz, 1 arom. H), 6,73 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 arom. H), 6,64 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 arom. H), 4,75 (s, 1H, C5-H), 2,28 (s, 3H, N17-CH $_3$)

Beispiel 51

17-(Cyclopropylmethyl)-4,5 α -epoxy-14 β -[(3-phenylpropyl)oxy]morphinan-6-on Hydrochlorid (Verbindung **54.HCl**)



Verbindung 54.HCl

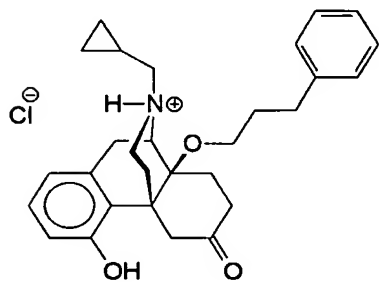
Zu einer Lösung von **53** (3,20 g, 7,93 mmol) in 40 ml ethanolfreiem 1,2-Dichlorethan wurde unter N₂ NaHCO₃ (3,33 g, 39,65 mmol) und 1-Chlorethylchloroformiat (4,32 ml, 39,65 mmol) zugegeben. Dieses Gemisch wurde bei 60 °C (Ölbadtemperatur) unter N₂ 13,5 h lang gerührt. Dann wurde vom anorganischen Rückstand abfiltriert, der Rückstand mit ethanolfreiem 1,2-Dichlorethan gewaschen und das Filtrat eingedampft. Der Eindampfrückstand (3,7 g gelbbraunes Öl, DC-rein) wurde - ohne weiter gereinigt und charakterisiert zu werden - 1 h lang in einem Gemisch aus 15 ml konz. HCl und 35 ml MeOH rückflußerhitzt. Die Reaktionslösung wurde eingedampft und der Eindampfrückstand aus MeOH/Et₂O kristallisiert. Es wurden 2,77 g (82%) 4,5α-Epoxy-14β-[(3-phenylpropyl)oxy]morphinan-6-on Hydrochlorid isoliert. Fp. >225 °C (Zersetzung); MS (CI): m/z 390 (M⁺+1); IR (KBr): 1729 (C=O) cm⁻¹; ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 9,25 (s, breit, 1H, *HN), 8,11 (s, breit, 1H, *HN), 7,34-7,12 (m, 5 arom. H), 7,16 (t, J = 8,0 Hz, 1 arom. H), 6,85 (d, J = 8,0 Hz, 1 arom. H), 6,77 (d, J = 8,0 Hz, 1 arom. H), 4,96 (s, 1H, C5-H), 4,28 (ps-d, C9-H).

Zu einer Lösung von 4,5α-Epoxy-14β-[(3-phenylpropyl)oxy]morphinan-6-on Hydrochlorid (2,36 g, 5,55 mmol) in 20 ml wasserfreiem Dimethylformamid wurde unter N₂ wasserfreies K₂CO₃ (2,13 g, 15,40 mmol) und Cyclopropylmethylbromid (0,64 ml, 6,67 mmol) zugegeben. Dieses Gemisch wurde bei einer Badtemperatur von 80 °C unter N₂ gerührt. Da eine DC-Kontrolle nach 7 h zeigte, dass die Reaktion noch nicht vollständig abgelaufen war, wurden nochmals 0,50 ml Cyclopropylmethylbromid (5,24 mmol) zugegeben. Nach einer weiteren Stunde war die Reaktion beendet, und es wurde nach dem Abkühlen vom anorganischen Material abfiltriert, der Rückstand mit CH₂Cl₂ gewaschen und das Filtrat eingedampft. Der Eindampfrückstand wurde in 150 ml CH₂Cl₂ gelöst, mit H₂O (5x150 ml) und mit gesättigter NaCl-Lösung (150 ml) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Es resultierten 2,43 g (99%) 17-(Cyclopropylmethyl)-4,5α-epoxy-14β-[(3-phenylpropyl)oxy]morphinan-6-on (**54**) als gelbliches Öl, das für die nächste Reaktion ohne weitere Reinigung verwendet wurde. 0,30 g des Öls wurden in Ether gelöst und nach Zugabe von etherischer HCl wurden 0,23 g 17-

(Cyclopropylmethyl)-4,5 α -epoxy-14 β -[(3-phenylpropyl)oxy]morphinan-6-on
Hydrochlorid (Verbindung **54**.HCl) als farbloses Pulver isoliert. Fp. 145-150 °C; MS (CI): m/z 444 ($M^+ + 1$); IR (KBr): 1726 (C=O) cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 8.26 (s, breit, 1H), 7.31-7.14 (m, 5 arom. H), 7.18 (t, $J = 8,0$ Hz, 1 arom. H), 6.85 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 arom. H), 6.78 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 arom. H), 4.96 (s, 1H, C5-H), 4.55 (ps-d, C9-H), 1.09-1.06 (m, 1H, N17-CH $_2$ CH(CH $_2$) $_2$), 0.75-0.69 (m, 2H, N-CH $_2$ CH(CH $_2$) $_2$), 0.55-0.42 (m, 2H, N-CH $_2$ CH(CH $_2$) $_2$).

Beispiel 52

17-(Cyclopropylmethyl)-4-hydroxy-14 β -[(3-phenylpropyl)oxy]morphinan-6-on
Hydrochlorid (Verbindung **55**.HCl)



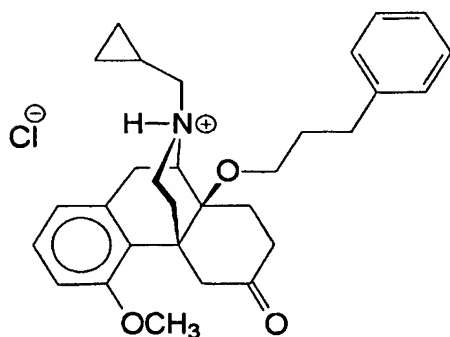
Verbindung **55**.HCl

Zu einer rückflussskochenden Lösung von **54** (1,2 g, 2,71 mmol) in 50 ml MeOH wurde unter Rühren NH_4Cl (0,72 g, 13,46 mmol) zugegeben. Zu diesem Gemisch wurden in kleinen Portionen 0,88 g (13,46 mmol) aktivierter Zinkstaub gegeben. Dieses Gemisch wurde 80 min unter Rückfluß gerührt, dann auf Raumtemperatur abgekühlt und vom anorganischen Rückstand abfiltriert, der anorganische Rückstand mit heißem Methanol gewaschen und das Filtrat eingedampft. Der Eindampfrückstand wurde mit 50 ml H_2O versetzt und mit konz. NH_4OH alkalisiert. Dieses Gemisch wurde mit CH_2Cl_2 (3x80 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter NaCl-Lösung (5x100 ml) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Es wurden 1,20 g (99%) 17-(Cyclopropylmethyl)-4-hydroxy-14 β -[(3-phenylpropyl)oxy]morphinan-6-on (**55**) als gelbliches Öl erhalten,

welches ohne weitere Reinigung für den nächsten Reaktionsschritt verwendet wurde. Für analytische Zwecke wurden 0.08 g des Öls in Ether gelöst und nach Zugabe von etherischer HCl wurden 0.059 g 17-(Cyclopropylmethyl)-4-hydroxy-14 β -[(3-phenylpropyl)oxy]morphinan-6-on Hydrochlorid (**55**·HCl) als farbloses Pulver isoliert. Fp. >170 °C (Zersetzung); MS (CI): m/z 446 ($M^+ + 1$); IR (KBr): 1709 (C=O) cm^{-1} ; ^1H -NMR (DMSO- d_6): δ 9,82 (s, 1H, C4-OH), 8,43 (s, breit, 1H, $^*\text{N17-H}$), 7,30-7,20 (m, 5 arom. H, C14-O(CH $_2$) $_3$ Ph), 7,03 (t, J = 8,0 Hz, 1 arom. H, C2-H), 6,66 (m, 2 arom. H), 4,40 (ps-d, C9-H), 1,09 (m, 1H, N17-CH $_2$ CH(CH $_2$) $_2$), 0,70-0,67 (m, 2H, N17-CH $_2$ CH(CH $_2$) $_2$), 0,52-0,40 (m, 2H, N17-CH $_2$ CH(CH $_2$) $_2$).

Beispiel 53

17-(Cyclopropylmethyl)-4-methoxy-14 β -[(3-phenylpropyl)oxy]morphinan-6-on Hydrochlorid (**56**·HCl)



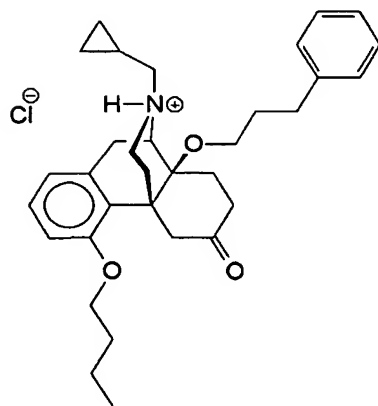
Verbindung **56**·HCl

Zu einer Lösung von **55** (0,40 g, 0,90 mmol) in 6 ml wasserfreiem Dimethylformamid wurde unter N_2 wasserfreies K_2CO_3 (0,37 g, 2,69 mmol) und 0,46 g (2,69 mmol) Phenyltrimethylammoniumchlorid zugegeben. Dieses Gemisch wurde bei 80 °C Badtemperatur unter N_2 3,5 h gerührt. Nach dem Abkühlen wurde vom anorganischen Material abfiltriert, der Rückstand mit CH_2Cl_2 gewaschen und das Filtrat eingedampft. Der Eindampfrückstand wurde in 100 ml CH_2Cl_2 gelöst, mit gesättigter NaCl-Lösung (4x150 ml) gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Der Eindampfrückstand (0,30 g) wurde säulenchromatographisch

gereinigt (Kieselgel; CH₂Cl₂/MeOH/konz. NH₄OH (250/4/0,5)) und die geeigneten Fraktionen eingedampft. Der Eindampfrückstand (0.23 g) wurde in Ether gelöst und nach Zugabe von etherischer HCl wurden 0.22 g (48%) der Verbindung **56**·HCl als farbloses Pulver isoliert. Fp. 121-126 °C; MS (CI): m/z 460 (M⁺+1); IR (KBr): (C=O) 1710 cm⁻¹; ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 8,34 (s, breit, 1H, ⁺N-H), 7,30-7,16 (m, 5 arom. H), 7,22 (t, J = 8,0 Hz, 1 arom. H), 6,88 (d, J = 8,0 Hz, 1 arom. H), 6,82 (d, J = 8,0 Hz, 1 arom. H), 4,42 (ps-d, C9-H), 3,77 (s, 3 H, C4-OCH₃), 1,08 (m, 1H, N-CH₂CH(CH₂)₂), 0.70-0.42 (m, 4H, N-CH₂CH(CH₂)₂).

Beispiel 54

4-(n-Butoxy)-17-(cyclopropylmethyl)-14β-[(3-phenylpropyl)oxy]morphinan-6-on Hydrochlorid (**57**·HCl)



Verbindung **57**·HCl

Zu einer Lösung von **55** (0,60 g, 1,34 mmol) in 5 ml wasserfreiem Dimethylformamid wurde unter N₂ wasserfreies K₂CO₃ (0,55 g, 4,01 mmol) und Iodbutan (0,31 ml, 2,67 mmol) zugegeben. Dieses Gemisch wurde bei 90 °C Badtemperatur unter N₂ 7 h gerührt. Daraufhin wurde vom anorganischen Material abfiltriert, der Rückstand mit CH₂Cl₂ gewaschen und das Filtrat eingedampft. Der Eindampfrückstand wurde in 100 ml CH₂Cl₂ gelöst, mit gesättigter NaCl-Lösung (3x150 ml) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Der Eindampfrückstand (0,43 g braunes Öl) wurde säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel; CH₂Cl₂/MeOH/konz. NH₄OH

(250/4/0,5)) und die geeigneten Fraktionen eingedampft. Der Eindampfrückstand (0,26 g) wurde in Ether gelöst und nach Zugabe von etherischer HCl wurden 0,19 g (26%) **57**·HCl als farbloses Pulver isoliert. Fp. 172-177 °C; MS (CI): m/z 502 ($M^+ + 1$); IR (KBr): (C=O) 1711 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 8,52 (s, breit, 1H, $^+\text{N-H}$), 7,30-7,15 (m, 6 arom. H), 6,86 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 arom. H), 6,80 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 arom. H), 4,42 (ps-d, C9-H), 3,95 (t, 2H, $J = 6,4$ Hz, C4-OCH₂ (CH₂)₂CH₃), 1,13-1,06 (m, 1H, N-CH₂CH(CH₂)₂), 0,95 (t, 3H, $J = 7,3$ Hz, C4-O(CH₂)₃CH₃), 0,69-0,40 (m, 4H, N-CH₂CH(CH₂)₂).

Beispiel 55

Opioid-Rezeptorbindungsstudien

Opioid-Rezeptorbindungsstudien wurden an Rattenhirn-Homogenisaten unter Verwendung von [^3H]DAMGO (μ -Rezeptor-Agonist) als Radioligand und unter strikter Einhaltung einer früher publizierten Vorschrift durchgeführt (M. Spetea et al. Neurochemical Research 1998, Vol. 23, S. 1213-1218).

Die Verbindungen **8**, **17**, **17a**, **17b**, **38**, **40-43**, **48**, **49** und **54-56** zeigen sehr hohe Affinität zu μ -Opioidrezeptoren, welche hauptsächlich verantwortlich sind für Analgesie (Tabelle 1). Alle haben deutlich höhere Affinität als der μ -opioidrezeptorselektive Antagonist Cyprodime (s. H. Schmidhammer et al. J. Med. Chem. 1995, 38, 3071-3077). Die Verbindungen **8**, **17**, **17a**, **17b**, **40**, **48** und **54-56** zeigen extrem hohe Affinität zu μ -Opioidrezeptoren (im subnanomolaren Bereich). Morphin und der Opioidantagonist 3-Hydroxycyprodime (s. H. Schmidhammer et al. J. Med. Chem. 1995, 38, 3071-3077) zeigen im Vergleich zu diesen beiden Verbindungen deutlich geringere Affinität zu μ -Opioidrezeptoren, während 14-Methoxymetopon ähnliche Affinität aufweist.

Tabelle 1. Opioid-Rezeptorbindungsstudien der Verbindungen **8**, **17**, **17a**, **17b**, **38**, **40 – 43**, **48**, **49**, **54-56**, Morphin, 14-Methoxymetopon, Cyprodime und 3-Hydroxycyprodime

Verbindung	K _i (nM) (μ -Rezeptoren)
8	0,34
17	0.73
17a	0.62
17b	0.20
38	4,11
40	0,37
41	2,32
42	5,93
43	1,33
48	0,93
49	1,78
54	0,84
55	0,40
56	0,34
Morphin	6,55
14-Methoxymetopon	0,55
Cyprodime	23,7
3-Hydroxycyprodime	6,15

Beispiel 56

*Analgesietests*a) "Hot-plate Test"

Es wurde ein Test an Mäusen („hot-plate Test“) wie früher beschrieben durchgeführt (E. L. May et al. J. Med. Chem. 2000; 43, 5030-5036).

Alle getesteten Substanzen zeigen wesentlich höhere analgetische Aktivität als Morphin. Die Verbindungen **6 – 11**, **17a**, **17b** und **53** zeigen extrem hohe analgetische Aktivität, die signifikant höher ist als die der Referenzsubstanz 14-Methoxymetopon (s. Zs. Fürst et al. Eur. J. Pharmacol. 1993; 236: 209-215). Verbindungen **4** und **32** zeigen im Vergleich zu den Verbindungen **6 – 11** etwas niedrigere analgetische Aktivität, da diese Verbindung in Position 3 eine Etherfunktion (Methoxygruppe) aufweisen, von der man weiß, dass sie die analgetische Aktivität im Vergleich zu den 3-Hydroxyanaloga senkt. Dennoch ist die

analgetische Aktivität der Verbindungen **4** und **32** überraschend hoch. Auch die analgetische Aktivität der Verbindung **17** mit einer anderen Etherfunktion (Propargyloxygruppe) in Position 3 ist überraschend hoch.

Tabelle 2. „Hot-plate Test“ der Verbindungen **4**, **6** - **11**, **17**, **17a**, **17b**, **32**, **53**, Morphin und 14-Methoxymetopon

Verbindung	ED ₅₀ (µg/kg, sc ^a)
4	60
6	5,9
7	3,7
8	2,3
9	11,7
10	1,3
11	1,7
17	38
17a	2,6
17b	0,10
32	22
53	3,0
Morphin	850
14-Methoxymetopon	30

^a sc = subkutane Applikation

b) “Mouse Tail Flick Test”

Zur Bestimmung der analgetischen Aktivität von nicht-quarternisierten Verbindungen wurde der “Mouse Tail Flick Test” wie früher beschrieben durchgeführt (E. L. May et al. J. Med. Chem. 2000; 43, 5030-5036).

Alle getesteten Substanzen zeigen wesentlich höhere analgetische Aktivität als Morphin. Die Verbindungen **6** – **8**, **10**, **11**, **17a**, **17b** und **53** zeigen extrem hohe analgetische Aktivität, die signifikant höher ist als die der Referenzsubstanz 14-Methoxymetopon (s. Zs. Fürst et al. Eur. J. Pharmacol. 1993; 236: 209-215). Verbindung **4** zeigt im Vergleich zu den Verbindungen **6** – **8**, **10**, **11**, **17a**, **17b** und **53** etwas niedrigere analgetische Aktivität, da diese Verbindungen in Position 3 eine Methoxygruppe aufweist, von der man weiß, dass sie die analgetische Aktivität im

Vergleich zu den 3-Hydroxyanaloga senkt. Dennoch ist die analgetische Aktivität der Verbindung **4** überraschend hoch. Ebenfalls eine Methoxygruppe in Position 3 haben die Verbindungen **17a** und **32**, welche überraschenderweise eine sehr hohe analgetische Aktivität besitzen. Die aktivste Verbindung dieser Serie, Verbindung **17b**, ist mit einer ED₅₀ (µg/kg, sc) von 0,08 aktiver als die bisher als am aktivsten anerkannten analgetisch wirksamen Substanzen Etorphine und Dihydroetorphine (M. D. Aceto et al. Eur. J. Pharmacol 1997; 338, 215-223).

Tabelle 3. „Mouse Tail Flick Test“ der Verbindungen **4, 6 - 8, 10, 11, 17, 17a, 17b, 32, 53**, Morphin und 14-Methoxymetopon

Verbindung	ED ₅₀ (µg/kg, sc ^a)
4	84
6	5,6
7	8,2
8	3,2
10	7,0
11	1,6
17	21
17a	4,4
17b	0,08
32	14
53	0,4
Morphin	1920
14-Methoxymetopon	30

^a sc = subkutane Applikation

c) „Rat Tail Flick Test“

Zur Bestimmung der analgetischen Aktivität von quarternisierten Verbindungen wurde ein Test an Ratten („rat tail flick test“) verwendet. Dieser Test wurde wie früher beschrieben durchgeführt (Zs. Fürst et al. Eur. J. Pharmacol. 1993; 236: 209-215).

Die Verbindungen **38** und **42** zeigen als quartäre Ammoniumsalze sehr hohe analgetische Wirkung – beide sind wesentlich aktiver als Morphin nach subkutaner Applikation (Tabelle 3). Verbindung **42** ist etwas weniger aktiv als 14-Methoxymetopon nach subkutaner Applikation. Nach intracerebroventrikulärer Applikation ist Verbindung **42** extrem aktiv, was darauf hinweist, dass es nur sehr begrenzt die Blut-Hirn-Schranke überwinden kann und seine Wirksamkeit daher in erster Linie in der Peripherie (außerhalb des Zentralnervensystems) zeigt. Das geht einher mit einer sehr verringerten Nebenwirkungsrate, was zentrale Nebenwirkungen wie z.B. Übelkeit, Erbrechen, Sedation, Benommenheit, Verwirrtheit, Atemdepression und Sucht betrifft.

Tabelle 4. „Rat tail flick test“ der Verbindungen **38**, **42**, Morphin und 14-Methoxymetopon

Verbindung	ED ₅₀ (µg/kg, sc ^a)	ED ₅₀ (µg/rat ^b , icv ^c)
38	120	12
42	16	0,22
Morphin	1900	-
14-Methoxymetopon	7,2	-

^a sc = subkutane Applikation. ^b Das Gewicht der verwendeten Ratten war jeweils 120 g.

^c icv = intracerebroventrikuläre Applikation.

Beispiel 57

Bestimmung der antagonistischen Aktivität

Vas Deferens-Präparation der Maus

Dieser Test wurde wie früher beschrieben unter Verwendung von DAMGO (µ-Rezeptor-Agonist) durchgeführt (S. Garadnay et al. Curr. Med. Chem. 2001, 8, 621-626).

Verbindung **48** zeigt überraschenderweise sehr hohe antagonistische Aktivität an µ-Opioidrezeptoren, was für quarternisierte Morphinane ungewöhnlich ist (Tabelle 4).

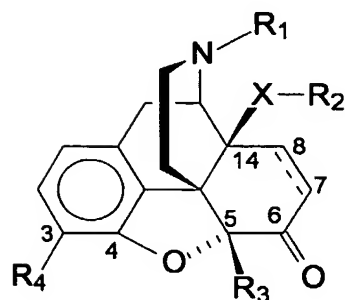
Normalerweise haben quarternisierte Morphinane eine wesentlich geringere Aktivität im Vergleich zu den nicht-quarternisierten Morphinanen. Es hat wesentlich höhere antagonistische Aktivität als der μ -selektive Opioidrezeptorantagonist Cyprodime. Im Vergleich zu Naloxon hat es etwas geringere Aktivität, während es im Vergleich zu 3-Hydroxycyprodime etwas höhere Aktivität aufweist. Aufgrund seiner Struktur als quartäres Ammoniumsalz kann es nur schwer die Blut-Hirn-Schranke überwinden und entfaltet seine Wirkung überwiegend in der Peripherie. Deswegen kann es z.B. verwendet werden, um opioidbedingter Obstipation oder Ileus entgegenzuwirken bzw. vorzubeugen, ohne dass die Analgesie des verabreichten Opioids aufgehoben wird. Im Vergleich dazu können Naloxone, Cyprodime und 3-Hydroxycyprodime die Blut-Hirn-Schranke relativ leicht passieren und daher auch die analgetische Wirkung von Opioiden aufheben.

Tabelle 5. Antagonistische K_e -Werte der Verbindungen **48**, Naloxone, Cyprodime und 3-Hydroxycyprodime in der Vas Deferens-Präparation der Maus

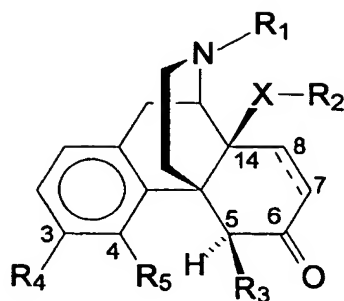
Verbindung	K_e (vM) (μ -Rezeptoren)
48	2,94
Naloxone	1,4
Cyprodime	55,4
3-Hydroxycyprodime	5,62

Ansprüche

1. Verbindungen der Formel (I) oder (Ia),



(I)



(Ia)

in der die Substituenten die folgende Bedeutung haben:

R₁: C₁-C₆-Alkyl; C₂-C₆-Alkenyl; C₂-C₆-Alkynyl; C₃-C₁₆-(cyclische gesättigte Gruppe)alkyl, worin Alkyl C₁-C₆ ist; C₄-C₁₆-(cyclische gesättigte Gruppe)alkenyl, worin Alkenyl C₂-C₆ ist; C₄-C₁₆-(cyclische gesättigte Gruppe)alkynyl, worin Alkynyl C₂-C₆ ist; C₇-C₁₆-Arylalkyl, worin Aryl C₆-C₁₀-Aryl ist und Alkyl C₁-C₆-Alkyl ist; C₈-C₁₆-Arylalkenyl, worin Aryl C₆-C₁₀-Aryl und Alkenyl C₂-C₆-Alkenyl ist; C₈-C₁₆-Arylalkynyl, worin Aryl C₆-C₁₀-Aryl ist und Alkynyl C₂-C₆-Alkynyl;

R₂: vorbehaltlich der folgenden Definition von X, Wasserstoff, C₄-C₆-Alkyl; C₂-C₆-Alkenyl; C₂-C₆-Alkynyl; C₃-C₁₆-(cyclische gesättigte Gruppe)alkyl, worin Alkyl C₁-C₆ ist; C₄-C₁₆-(cyclische gesättigte Gruppe)alkenyl, worin Alkenyl C₂-C₆ ist; C₄-C₁₆-(cyclische gesättigte Gruppe)alkynyl, worin Alkynyl C₂-C₆ ist; C₇-C₁₆-Arylalkyl, worin Aryl C₆-C₁₀-Aryl ist und Alkyl C₁-C₆-Alkyl ist; C₈-C₁₆-Arylalkenyl, worin Aryl C₆-C₁₀-Aryl und Alkenyl C₂-C₆-Alkenyl ist; C₈-C₁₆-Arylalkynyl, worin Aryl C₆-C₁₀-Aryl ist und Alkynyl C₂-C₆-Alkynyl; C₃-C₆-Alkenoyl; C₃-C₆-Alkinoyl; C₉-C₁₆-Arylalkenoyl, worin Aryl C₆-C₁₀-Aryl ist und Alkenoyl C₃-C₆-Alkenoyl ist; C₉-C₁₆-Arylalkinoyl, worin Aryl C₆-C₁₀-Aryl ist und Alkinoyl C₃-C₆-Alkinoyl ist;

R₃: Wasserstoff; C₁-C₆-Alkyl; C₂-C₆-Alkenyl; C₇-C₁₆-Arylalkyl, worin Aryl C₆-C₁₀-Aryl ist und Alkyl C₁-C₆-Alkyl ist; C₈-C₁₆-Arylalkenyl, worin Aryl C₆-C₁₀-Aryl und Alkenyl C₂-C₆-

Alkenyl ist; Alkoxyalkyl, worin Alkoxy C₁-C₆-Alkoxy und Alkyl C₁-C₆-Alkyl ist; CO₂(C₁-C₆-Alkyl); CO₂H; CH₂OH.

R₄: Wasserstoff; Hydroxy; C₁-C₆-Alkyloxy; C₂-C₁₀-Alkyloxyalkoxy, worin Alkyloxy C₁-C₄ ist und Alkoxy C₁-C₆-Alkyloxy ist; C₂-C₆-Alkenyloxy; C₂-C₆-Alkinyloxy; C₃-C₁₆-(cyclische gesättigte Gruppe)alkyloxy, worin Alkyl C₁-C₆ ist; C₄-C₁₆-(cyclische gesättigte Gruppe)alkenyloxy, worin Alkenyl C₂-C₆ ist; C₄-C₁₆-(cyclische gesättigte Gruppe)alkinyloxy, worin Alkynyl C₂-C₆ ist; C₇-C₁₆-Arylalkyloxy, worin Aryl C₆-C₁₀-Aryl ist und Alkyl C₁-C₆-Alkyl ist; C₈-C₁₆-Arylalkenyloxy, worin Aryl C₆-C₁₀-Aryl und Alkenyl C₂-C₆-Alkenyl ist; C₈-C₁₆-Arylalkinyloxy, worin Aryl C₆-C₁₀-Aryl ist und Alkynyl C₂-C₆-Alkynyl; C₁-C₆-Alkanoyloxy; C₃-C₆-Alkenoyloxy; C₃-C₆-Alkinoyloxy; C₇-C₁₆-Arylalkanoyloxy, worin Aryl C₆-C₁₀-Aryl ist und Alkanoyloxy C₂-C₆-Alkanoyloxy ist; C₉-C₁₆-Arylalkenoyloxy, worin Aryl C₆-C₁₀-Aryl ist und Alkenoyloxy C₃-C₆-Alkenoyloxy ist; C₉-C₁₆-Arylalkinoyloxy, worin Aryl C₆-C₁₀-Aryl ist und Alkinoyloxy C₃-C₆-Alkinoyloxy ist;

R₅: Wasserstoff; Hydroxy; C₁-C₆-Alkyloxy; C₂-C₁₀-Alkyloxyalkoxy, worin Alkyloxy C₁-C₄ ist und Alkoxy C₁-C₆-Alkyloxy ist; C₂-C₆-Alkenyloxy; C₂-C₆-Alkinyloxy; C₃-C₁₆-(cyclische gesättigte Gruppe)alkyloxy, worin Alkyl C₁-C₆ ist; C₄-C₁₆-(cyclische gesättigte Gruppe)alkenyloxy, worin Alkenyl C₂-C₆ ist; C₄-C₁₆-(cyclische gesättigte Gruppe)alkinyloxy, worin Alkynyl C₂-C₆ ist; C₇-C₁₆-Arylalkyloxy, worin Aryl C₆-C₁₀-Aryl ist und Alkyl C₁-C₆-Alkyl ist; C₈-C₁₆-Arylalkenyloxy, worin Aryl C₆-C₁₀-Aryl und Alkenyl C₂-C₆-Alkenyl ist; C₈-C₁₆-Arylalkinyloxy, worin Aryl C₆-C₁₀-Aryl ist und Alkynyl C₂-C₆-Alkynyl; C₂-C₆-Alkanoyloxy; C₇-C₁₆-Arylalkanoyloxy, worin Aryl C₆-C₁₀-Aryl ist und Alkanoyloxy C₂-C₆-Alkanoyloxy ist;

X ist Sauerstoff, Schwefel oder Methylen;

wobei zwischen den Kohlenstoffatomen der Nummern 7 und 8 eine Einfach- oder eine Doppelbindung vorliegen kann,

wobei Alkyl, Alkenyl und Alkynyl jeweils verzweigt oder unverzweigt sein können, Aryl unsubstituiert oder mono-, di- oder trisubstituiert sein kann, jeweils unabhängig, mit Hydroxy, Halogen, Nitro, Cyano, Thiocyanato, Trifluormethyl, C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Alkoxy, CO₂H, CONH₂, CO₂(C₁-C₃-Alkyl), CONH(C₁-C₃-Alkyl), CON(C₁-C₃-Alkyl)₂, CO(C₁-C₃-Alkyl); amino; (C₁-C₃-Monoalkyl)amino, (C₁-C₃-Dialkyl)amino, C₅-C₆-Cycloalkylamino; (C₁-C₃-Alkanoyl)amido, SH, SO₃H, SO₃(C₁-C₃-Alkyl), SO₂(C₁-C₃-Alkyl), SO(C₁-C₃-Alkyl), C₁-C₃-Alkylthio oder C₁-C₃-Alkanoylthio,

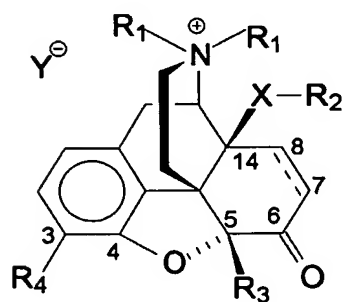
wobei -(cyclische gesättigte Gruppe) entweder bevorzugt C₃-C₁₀-Cycloalkyl ist oder eine heterocyclische Gruppe mit 2 bis 9 Kohlenstoffatomen, enthaltend weiter ein oder mehrere Heteroatome,

mit der Ausnahme von Verbindungen worin R₁ Methyl ist, R₂ C₄-C₆-Alkyl ist, R₃ Wasserstoff oder Methyl ist, R₄ Hydroxy oder Methoxy ist und R₅ Hydroxy, Methoxy oder ein an das Kohlenstoffatom in 5-Stellung gebundenes Sauerstoffatom ist, wenn X Sauerstoff ist;

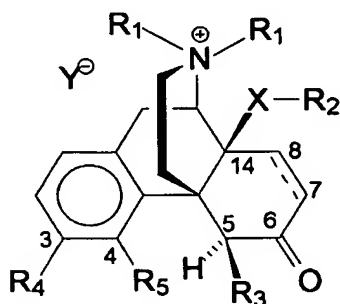
mit der weiteren Ausnahme von Verbindungen worin R₁ Cyclopropylmethyl und XR₂ Benzyloxy ist, wenn R₄ Wasserstoff oder Benzyloxy ist und R₅ ein an das Kohlenstoffatom in 5-Stellung gebundenes Sauerstoffatom ist;

mit der weiteren Ausnahme von Verbindungen worin R₁ Cyclopropylmethyl und XR₂ Benzyloxy ist, wenn R₄ Wasserstoff, Hydroxy oder Benzyloxy ist und R₅ Hydroxy oder Methoxy ist.

2. Verbindungen der Formel (IA) oder (IAa),



(IA)



(IAa)

worin die Substituenten die folgende Bedeutung haben:

R₁: C₁-C₆-Alkyl; C₂-C₆-Alkenyl; C₂-C₆-Alkynyl; C₃-C₁₆-(cyclische gesättigte Gruppe)alkyl, worin Alkyl C₁-C₆ ist; C₄-C₁₆-(cyclische gesättigte Gruppe)alkenyl, worin Alkenyl C₂-C₆ ist; C₄-C₁₆-(cyclische gesättigte Gruppe)alkynyl, worin Alkynyl C₂-C₆ ist; C₇-C₁₆-Arylalkyl, worin Aryl C₆-C₁₀-Aryl ist und Alkyl C₁-C₆-Alkyl ist; C₈-C₁₆-Arylalkenyl, worin Aryl C₆-C₁₀-Aryl und Alkenyl C₂-C₆-Alkenyl ist; C₈-C₁₆-Arylalkynyl, worin Aryl C₆-C₁₀-Aryl ist und Alkynyl C₂-C₆-Alkynyl;

Wobei die beiden Substituenten R₁ gleich oder verschieden sein können;

R₂: vorbehaltlich der folgenden Definition von X, Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl; C₂-C₆-Alkenyl; C₂-C₆-Alkynyl; C₃-C₁₆-(cyclische gesättigte Gruppe)alkyl, worin Alkyl C₁-C₆ ist; C₄-C₁₆-(cyclische gesättigte Gruppe)alkenyl, worin Alkenyl C₂-C₆ ist; C₄-C₁₆-(cyclische gesättigte Gruppe)alkynyl, worin Alkynyl C₂-C₆ ist; C₇-C₁₆-Arylalkyl, worin Aryl C₆-C₁₀-Aryl ist und Alkyl C₁-C₆-Alkyl ist; C₈-C₁₆-Arylalkenyl, worin Aryl C₆-C₁₀-Aryl und Alkenyl C₂-C₆-Alkenyl ist; C₈-C₁₆-Arylalkynyl, worin Aryl C₆-C₁₀-Aryl ist und Alkynyl C₂-C₆-Alkynyl; C₂-C₆-Alkanoyl; C₃-C₆-Alkenoyl; C₃-C₆-Alkinoyl; C₈-C₁₆-Arylalkanoyl, worin Aryl C₆-C₁₀-Aryl und Alkanoyl C₂-C₆-Alkyl; C₉-C₁₆-Arylalkenoyl, worin Aryl C₆-C₁₀-Aryl ist und Alkenoyl C₃-C₆-Alkenoyl ist; C₉-C₁₆-Arylalkinoyl, worin Aryl C₆-C₁₀-Aryl ist und Alkinoyl C₃-C₆-Alkinoyl ist;

R₃: Wasserstoff; C₁-C₆-Alkyl; C₂-C₆-Alkenyl; C₇-C₁₆-Arylalkyl, worin Aryl C₆-C₁₀-Aryl ist und Alkyl C₁-C₆-Alkyl ist; C₈-C₁₆-Arylalkenyl, worin Aryl C₆-C₁₀-Aryl und Alkenyl C₂-C₆-Alkenyl ist; Alkoxyalkyl, worin Alkoxy C₁-C₆-Alkoxy und Alkyl C₁-C₆-Alkyl ist; CO₂(C₁-C₆-Alkyl); CO₂H; CH₂OH.

R₄: Wasserstoff; Hydroxy; C₁-C₆-Alkyloxy; C₂-C₁₀-Alkyloxyalkoxy, worin Alkyloxy C₁-C₄ ist und Alkoxy C₁-C₆-Alkyloxy ist; C₂-C₆-Alkenyloxy; C₂-C₆-Alkinyloxy; C₃-C₁₆-(cyclische gesättigte Gruppe)alkyloxy, worin Alkyl C₁-C₆ ist; C₄-C₁₆-(cyclische gesättigte Gruppe)alkenyloxy, worin Alkenyl C₂-C₆ ist; C₄-C₁₆-(cyclische gesättigte Gruppe)alkinyloxy, worin Alkynyl C₂-C₆ ist; C₇-C₁₆-Arylalkyloxy, worin Aryl C₆-C₁₀-Aryl ist und Alkyl C₁-C₆-Alkyl ist; C₈-C₁₆-Arylalkenyloxy, worin Aryl C₆-C₁₀-Aryl und Alkenyl C₂-C₆-Alkenyl ist; C₈-C₁₆-Arylalkinyloxy, worin Aryl C₆-C₁₀-Aryl ist und Alkynyl C₂-C₆-Alkynyl; C₂-C₆-Alkanoyloxy; C₃-C₆-Alkenoyloxy; C₃-C₆-Alkinoyloxy; C₈-C₁₆-Arylalkanoyloxy, worin Aryl C₆-C₁₀-Aryl ist und Alkanoyloxy C₂-C₆-Alkanoyloxy ist; C₉-C₁₆-Arylalkenoyloxy, worin Aryl C₆-C₁₀-Aryl ist und Alkenoyloxy C₃-C₆-Alkenoyloxy ist; C₉-C₁₆-Arylalkinoyloxy, worin Aryl C₆-C₁₀-Aryl ist und Alkinoyloxy C₃-C₆-Alkinoyloxy ist;

R₅: Wasserstoff; Hydroxy; C₁-C₆-Alkyloxy; C₂-C₁₀-Alkyloxyalkoxy, worin Alkyloxy C₁-C₄ ist und Alkoxy C₁-C₆-Alkyloxy ist; C₂-C₆-Alkenyloxy; C₂-C₆-Alkinyloxy; C₃-C₁₆-(cyclische gesättigte Gruppe)alkyloxy, worin Alkyl C₁-C₆ ist; C₄-C₁₆-(cyclische gesättigte Gruppe)alkenyloxy, worin Alkenyl C₂-C₆ ist; C₄-C₁₆-(cyclische gesättigte Gruppe)alkinyloxy, worin Alkynyl C₂-C₆ ist; C₇-C₁₆-Arylalkyloxy, worin Aryl C₆-C₁₀-Aryl ist und Alkyl C₁-C₆-Alkyl ist; C₈-C₁₆-Arylalkenyloxy, worin Aryl C₆-C₁₀-Aryl und Alkenyl C₂-C₆-Alkenyl ist; C₈-

C₁₆-Arylalkinyloxy, worin Aryl C₆-C₁₀-Aryl ist und Alkynyl C₂-C₆-Alkynyl; C₂-C₆-Alkanoyloxy; C₇-C₁₆-Arylalkanoyloxy, worin Aryl C₆-C₁₀-Aryl ist und Alkanoyloxy C₂-C₆-Alkanoyloxy ist;

X ist Sauerstoff, Schwefel oder Methylen;

Y⁻ ist I⁻, Br⁻, Cl⁻, OH⁻ oder ein anderes pharmakologisch akzeptierbares Gegenion;

wobei zwischen den Kohlenstoffatomen der Nummern 7 und 8 eine Einfach- oder eine Doppelbindung vorliegen kann,

wobei Alkyl, Alkenyl und Alkynyl jeweils verzweigt oder unverzweigt sein können, Aryl unsubstituiert oder mono-, di- oder trisubstituiert sein kann, jeweils unabhängig, mit Hydroxy, Halogen, Nitro, Cyano, Thiocyanato, Trifluormethyl, C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Alkoxy, CO₂H, CONH₂, CO₂(C₁-C₃-Alkyl), CONH(C₁-C₃-Alkyl), CON(C₁-C₃-Alkyl)₂, CO(C₁-C₃-Alkyl); amino; (C₁-C₃-Monoalkyl)amino, (C₁-C₃-Dialkyl)amino, C₅-C₆-Cycloalkylamino; (C₁-C₃-Alkanoyl)amido, SH, SO₃H, SO₃(C₁-C₃-Alkyl), SO₂(C₁-C₃-Alkyl), SO(C₁-C₃-Alkyl), C₁-C₃-Alkylthio oder C₁-C₃-Alkanoylthio,

wobei -(cyclische gesättigte Gruppe) entweder bevorzugt C₃-C₁₀-Cycloalkyl ist oder eine heterocyclische Gruppe mit 2 bis 9 Kohlenstoffatomen, enthaltend weiter ein oder mehrere Heteroatome.

3. Verbindungen der Formeln (I) und (IA) der Ansprüche 1 und 2, in denen X Sauerstoff ist; R₁ C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₄-C₁₆-Cycloalkylalkyl ist, worin Cycloalkyl C₃-C₁₀ ist und Alkyl C₁-C₆ ist, C₇-C₁₆-Arylalkyl ist, worin Aryl C₆-C₁₀-Aryl ist und Alkyl C₁-C₆-Alkyl ist; R₂ C₇-C₁₆-Arylalkyl, worin Aryl C₆-C₁₀-Aryl ist und Alkyl C₁-C₆-Alkyl ist; C₈-C₁₆-Arylalkenyl, worin Aryl C₆-C₁₀-Aryl und Alkenyl C₂-C₆-Alkenyl ist; R₃ Wasserstoff oder Methyl ist; R₄ Hydroxy, Methoxy oder Acetoxy ist.

4. Verbindungen der Formel (IA) des Anspruchs 2, in denen X Sauerstoff ist; R₁ C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₄-C₁₆-Cycloalkylalkyl ist, worin Cycloalkyl C₃-C₁₀ ist und Alkyl C₁-C₆ ist, C₇-C₁₆-Arylalkyl ist, worin Aryl C₆-C₁₀-Aryl ist und Alkyl C₁-C₆-Alkyl ist; R₂ C₁-C₆-Alkyl oder C₂-C₆-Alkenyl ist, R₃ Wasserstoff oder Methyl ist; R₄ Hydroxy, Methoxy oder Acetoxy ist.

5. Verbindungen der Ansprüche 1 und 2, ausgewählt unter:

17-Allyl-4,5 α -epoxy-3-methoxy-14 β -(3-phenylpropyloxy)morphinan-6-on, 17-Allyl-4,5 α -epoxy-3-hydroxy-14 β -(3-phenylpropyloxy)morphinan-6-on, 17-Allyl-4,5 α -epoxy-3-methoxy-5 β -methyl-14 β -(3-phenylpropyloxy)morphinan-6-on, 17-Allyl-4,5 α -epoxy-3-hydroxy-5 β -methyl-14 β -(3-phenylpropyloxy)morphinan-6-on, 17-Cyclobutylmethyl-4,5 α -epoxy-3-methoxy-14 β -(3-phenylpropyloxy)morphinan-6-on, 17-Cyclobutylmethyl-4,5 α -epoxy-3-hydroxy-14 β -(3-phenylpropyloxy)morphinan-6-on, 17-Cyclobutylmethyl-4,5 α -epoxy-3-methoxy-5 β -methyl-14 β -(3-phenylpropyloxy)morphinan-6-on, 17-Cyclobutylmethyl-4,5 α -epoxy-3-hydroxy-5 β -methyl-14 β -(3-phenylpropyloxy)morphinan-6-on, 17-Cyclopropylmethyl-4,5 α -epoxy-3-methoxy-14 β -(3-phenylpropyloxy)morphinan-6-on, 17-Cyclopropylmethyl-4,5 α -epoxy-3-hydroxy-14 β -(3-phenylpropyloxy)morphinan-6-on, 17-Cyclopropylmethyl-4,5 α -epoxy-3-methoxy-5 β -methyl-14 β -(3-phenylpropyloxy)morphinan-6-on, 17-Cyclopropylmethyl-4,5 α -epoxy-3-hydroxy-5 β -methyl-14 β -(3-phenylpropyloxy)morphinan-6-on, 4,5 α -Epoxy-3-methoxy-5 β ,17-dimethyl-14 β -[(3-phenylpropyl)oxy]morphinan-6-on, 4,5 α -Epoxy-3-hydroxy-5 β ,17-dimethyl-14 β -[(3-phenylpropyl)oxy]morphinan-6-on, 17-Propyl-4,5 α -epoxy-3-methoxy-14 β -(3-phenylpropyloxy)morphinan-6-on, 17-Propyl-4,5 α -epoxy-3-hydroxy-14 β -(3-phenylpropyloxy)morphinan-6-on, 17-Propyl-4,5 α -epoxy-3-methoxy-5 β -methyl-14 β -(3-phenylpropyloxy)morphinan-6-on, 17-Propyl-4,5 α -epoxy-3-hydroxy-5 β -methyl-14 β -(3-phenylpropyloxy)morphinan-6-on, 17-Tetrahydrofurfuryl-4,5 α -epoxy-3-methoxy-14 β -(3-phenylpropyloxy)morphinan-6-on, 17-Tetrahydrofurfuryl-4,5 α -epoxy-3-hydroxy-14 β -(3-phenylpropyloxy)morphinan-6-on, 17-Tetrahydrofurfuryl-4,5 α -epoxy-3-methoxy-5 β -methyl-14 β -(3-phenylpropyloxy)morphinan-6-on, 17-Tetrahydrofurfuryl-4,5 α -epoxy-3-hydroxy-5 β -methyl-14 β -(3-phenylpropyloxy)morphinan-6-on, 17-(2-Phenylethyl)-4,5 α -epoxy-3-methoxy-14 β -(3-phenylpropyloxy)morphinan-6-on, 17-(2-Phenylethyl)-4,5 α -epoxy-3-hydroxy-14 β -(3-phenylpropyloxy)morphinan-6-on, 17-(2-Phenylethyl)-4,5 α -epoxy-3-methoxy-5 β -methyl-14 β -(3-phenylpropyloxy)morphinan-6-on, 17-(2-Phenylethyl)-4,5 α -epoxy-3-hydroxy-5 β -methyl-14 β -(3-phenylpropyloxy)morphinan-6-on, 17-Ethyl-4,5 α -epoxy-3-methoxy-14 β -(3-phenylpropyloxy)morphinan-6-on, 17-Ethyl-4,5 α -epoxy-3-hydroxy-14 β -(3-phenylpropyloxy)morphinan-6-on, 17-Ethyl-4,5 α -epoxy-3-methoxy-5 β -methyl-14 β -(3-phenylpropyloxy)morphinan-6-on, 17-Ethyl-4,5 α -epoxy-3-hydroxy-5 β -methyl-14 β -(3-phenylpropyloxy)morphinan-6-on, 17-Cyclopropylmethyl-4,5 α -epoxy-3-hydroxy-14 β -[(2-methylbenzyl)oxy]-morphinan-6-on, 14 β -[(2-Chlorbenzyl)oxy]-

17-(cyclopropylmethyl)-4,5 α -epoxy-3-hydroxymorphinan-6-on, 14 β -Benzyloxy-17-cyclopropylmethyl-4,5 α -epoxy-3-hydroxymorphinan-6-on, 14 β -Butoxy-17-cyclopropylmethyl-4,5 α -epoxy-3-hydroxymorphinan-6-on, 17-Cyclopropylmethyl-4,5 α -epoxy-3-hydroxy-14 β -[(3-methylbutyl)oxy]morphinan-6-on, 4,5 α -Epoxy-5 β ,17-dimethyl-14 β -[(3-phenylpropyl)oxy]-3-[(prop-2-ynyl)oxy]morphinan-6-on, 14 β -[(3-Chlorbenzyl)oxy]-4,5 α -epoxy-17-methyl-3-[(prop-2-ynyl)oxy]morphinan-6-on, 4,5 α -Epoxy-17-ethyl-3-methoxy-14 β -[(3-phenylpropyl)oxy]morphinan-6-on, 4,5 α -Epoxy-17-ethyl-3-hydroxy-14 β -[(3-phenylpropyl)oxy]morphinan-6-on, 4,5 α -Epoxy-3-hydroxy-14 β -[(3-methylbutyl)oxy]-17-propylmorphinan-6-on, 5 β -Benzyl-14-methoxycodeinon (= 5-Benzyl-7,8-didehydro-4,5 α -epoxy-3,14 β -dimethoxy-17-methyl-morphinan-6-on), 5 β -Benzyl-4,5 α -epoxy-3,14 β -dimethoxy-17-methylmorphinan-6-on, 5 β -Benzyl-4,5 α -epoxy-3-hydroxy-14 β -methoxy-17-methylmorphinan-6-on, 4-Hydroxy-3-methoxy-17-methyl-14-[(3-phenylpropyl)oxy]morphinan-6-on, 3,4-Dimethoxy-17-methyl-14-[(3-phenylpropyl)oxy]morphinan-6-on, 14 β -Benzyloxy-4-hydroxy-3-methoxy-17-methylmorphinan-6-on, 14 β -Benzyloxy-3,4-dimethoxy-17-methylmorphinan-6-on, 4-Hydroxy-3-methoxy-17-methyl-14 β -[(2-naphthylmethyl)oxy]morphinan-6-on, 3,4-Dimethoxy-17-methyl-14 β -[(2-naphthylmethyl)oxy]morphinan-6-on, 4-Hydroxy-3-methoxy-5 β ,17-dimethyl-14 β -[(3-phenylpropyl)oxy]morphinan-6-on, 3,4-Dimethoxy-5 β ,17-dimethyl-14 β -[(3-phenylpropyl)oxy]morphinan-6-on, 14 β -Ethoxy-4-hydroxy-3-methoxy-5 β ,17-dimethylmorphinan-6-on, 14 β -Ethoxy-3,4-dimethoxy-5 β ,17-dimethylmorphinan-6-on, 14 β -Benzyloxy-3,4-dimethoxy-5 β ,17-dimethylmorphinan-6-on, 4,5 α -Epoxy-3-hydroxy-17,17-dimethyl-6-oxo-14 β -[(3-phenylpropyl)oxy]morphinanumiodid, (17S)-4,5 α -Epoxy-17-ethyl-3-hydroxy-17-methyl-6-oxo-14 β -[(3-phenylpropyl)oxy]morphinanumiodid, (17R)-4,5 α -Epoxy-3-hydroxy-17-methyl-6-oxo-14 β -[(3-phenylpropyl)oxy]-17-[(2(R,S)-tetrahydrofurfuran-2-yl)methyl]morphinanumiodid, (17R)-17-Allyl-4,5 α -epoxy-14 β -ethoxy-3-hydroxy-17-methyl-6-oxomorphinanumiodid, (17R)-17-Allyl-4,5 α -epoxy-3-hydroxy-14 β -methoxy-17-methyl-6-oxomorphinanumiodid, (17S)-17-Allyl-4,5 α -epoxy-3-hydroxy-14 β -methoxy-17-methyl-6-oxomorphinanumiodid, 4,5 α -Epoxy-3-hydroxy-14 β -methoxy-17,17-dimethyl-6-oxo-morphinanumiodid, 5 β -Benzyl-14 β -(butyloxy)-4,5 α -epoxy-3-hydroxy-17,17-dimethyl-6-oxomorphinanumiodid, (17S)-17-Allyl-5 β -benzyl-14 β -butoxy-4,5 α -epoxy-3-hydroxy-17-methyl-6-oxomorphinanumiodid, 14 β -Butoxy-4,5 α -epoxy-3-hydroxy-17,17-dimethyl-6-oxomorphinanumiodid, (17R)-17-Cyclopropylmethyl-4,5 α -epoxy-3-hydroxy-17-methyl-6-oxo-14 β -[(3-phenylpropyl)oxy]morphinanumiodid, (17R)-17-Cyclopropylmethyl-4,5 α -epoxy-3-

methoxy-17-methyl-6-oxo-14 β -[(3-phenylpropyl)oxy]morphinaniumiodid, (17R)-17-Cyclopropylmethyl-4,5 α -epoxy-3-hydroxy-17-methyl-6-oxo-14 β -[(2-phenylbenzyl)oxy]morphinaniumiodid, (17R)-14 β -[(4-Chlorbenzyl)oxy]-17-cyclopropylmethyl-4,5 α -epoxy-3-hydroxy-17-methyl-6-oxomorphinaniumiodid, 17(R)-4,5 α -Epoxy-3-hydroxy-14 β -methoxy-17-methyl-6-oxo-17-(2-phenylethyl)morphinaniumiodid, 4,5 α -Epoxy-3-methoxy-17-methyl-14 β -[(3-phenylpropyl)oxy]morphinan-6-on,
 4,5 α -Epoxy-3-methoxy-14 β -[(3-phenylpropyl)oxy]morphinan-6-on,
 4,5 α -Epoxy-3-hydroxy-17-methyl-14 β -[(3-phenylpropyl)oxy]morphinan-6-on,
 4,5 α -Epoxy-17-methyl-14 β -[(3-phenylpropyl)oxy]morphinan-6-on,
 17-(Cyclopropylmethyl)-4,5 α -epoxy-14 β -[(3-phenylpropyl)oxy]morphinan-6-on,
 4,5 α -Epoxy-14 β -[(3-phenylpropyl)oxy]morphinan-6-on,
 17-(Cyclopropylmethyl)-4-hydroxy-14 β -[(3-phenylpropyl)oxy]morphinan-6-on,
 17-(Cyclopropylmethyl)-4-methoxy-14 β -[(3-phenylpropyl)oxy]morphinan-6-on,
 4-(n-Butyloxy)-17-(cyclopropylmethyl)-14 β -[(3-phenylpropyl)oxy]morphinan-6-on,

oder irgendein pharmazeutisch akzeptables Salz oder leicht zugängliches Derivat davon.

6. Zusammensetzung, umfassend eine Verbindung der Ansprüche 1 bis 5 und/oder ein pharmazeutisch akzeptables Säureadditionssalz davon, zusammen mit einem pharmazeutisch akzeptablen Trägerstoff.

7. Verbindung nach irgendeinem der Ansprüche 1 bis 6 als Medikament.

8. Verwendung einer Verbindung der Ansprüche 1 bis 5 für die Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Schmerzen, einschließlich chronischer und akuter Schmerzen, Operationsschmerzen, rheumatischen Erkrankungen (z. B. Arthritis), Ileus, Obstipation, Übergewicht, Sucht, einschließlich Opioid-, Kokain- und Alkoholsucht, sowie zur Herstellung eines Narkotikums.

9. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2, wobei X Sauerstoff ist.

10. Verbindungen nach Anspruch 1,2 oder 9, wobei R₅ OH oder Alkoxy ist.

11. Verbindungen nach Anspruch 1,2, 9 oder 10, wobei R_3 Wasserstoff, Alkyl oder Aralkyl ist, bevorzugt Wasserstoff oder Alkyl.
12. Verbindungen nach Anspruch 1,2, 9, 10 oder 11, wobei R_4 OH, Alkoxy oder Alkenyloxy oder Alkinyloxy ist.
13. Verbindungen nach Anspruch 1,2, 9, 10, 11 oder 12, wobei zwischen den Kohlenstoffatomen der Nummern 7 und 8 eine Einfachbindung vorliegt.
14. Verbindungen nach Anspruch 1,2, 9, 10, 11, 12 oder 13, wobei R_2 Wasserstoff, Alkyl oder Aralkyl ist, bevorzugt Aralkyl.
15. Verbindungen nach Anspruch 1,2, 9, 10, 11, 12, 13 oder 14, wobei R_1 Alkyl, (cyclische gesättigte Gruppe)alkyl, Aralkyl oder Alkenyl ist.
16. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2, wobei R_1 C_1 - C_6 -Alkyl; C_2 - C_6 -Alkenyl; C_2 - C_6 -Alkynyl; C_3 - C_{16} -(cyclische gesättigte Gruppe)alkyl, worin Alkyl C_1 - C_6 ist; C_4 - C_{16} -(cyclische gesättigte Gruppe)alkenyl, worin Alkenyl C_2 - C_6 ist; C_4 - C_{16} -(cyclische gesättigte Gruppe)alkynyl, worin Alkynyl C_2 - C_6 ist; C_7 - C_{16} -Arylalkyl, worin Aryl C_6 - C_{10} -Aryl ist und Alkyl C_1 - C_6 -Alkyl ist; C_8 - C_{16} -Arylalkenyl, worin Aryl C_6 - C_{10} -Aryl und Alkenyl C_2 - C_6 -Alkenyl ist; C_8 - C_{16} -Arylalkynyl, worin Aryl C_6 - C_{10} -Aryl ist und Alkynyl C_2 - C_6 -Alkynyl ist.
17. Verbindungen nach Anspruch 1, wobei R_2 C_4 - C_6 -Alkyl; C_2 - C_6 -Alkenyl; C_2 - C_6 -Alkynyl; C_3 - C_{16} -(cyclische gesättigte Gruppe)alkyl, worin Alkyl C_1 - C_6 ist; C_4 - C_{16} -(cyclische gesättigte Gruppe)alkenyl, worin Alkenyl C_2 - C_6 ist; C_4 - C_{16} -(cyclische gesättigte Gruppe)alkynyl, worin Alkynyl C_2 - C_6 ist; C_8 - C_{16} -Arylalkyl, worin Aryl C_6 - C_{10} -Aryl ist und Alkyl C_1 - C_6 -Alkyl ist; C_8 - C_{16} -Arylalkenyl, worin Aryl C_6 - C_{10} -Aryl und Alkenyl C_2 - C_6 -Alkenyl ist; C_8 - C_{16} -Arylalkynyl, worin Aryl C_6 - C_{10} -Aryl ist und Alkynyl C_2 - C_6 -Alkynyl; C_3 - C_6 -Alkenoyl; C_3 - C_6 -Alkinoyl; C_9 - C_{16} -Arylalkenoyl, worin Aryl C_6 - C_{10} -Aryl ist und Alkenoyl C_3 - C_6 -Alkenoyl ist; C_9 - C_{16} -Arylalkinoyl, worin Aryl C_6 - C_{10} -Aryl ist und Alkinoyl C_3 - C_6 -Alkinoyl ist.
18. Verbindungen nach Anspruch 2, wobei R_2 C_1 - C_6 -Alkyl; C_2 - C_6 -Alkenyl; C_2 - C_6 -Alkynyl; C_3 - C_{16} -(cyclische gesättigte Gruppe)alkyl, worin Alkyl C_1 - C_6 ist; C_4 - C_{16} -(cyclische gesättigte Gruppe)alkenyl, worin Alkenyl C_2 - C_6 ist; C_4 - C_{16} -(cyclische

gesättigte Gruppe)alkinyl, worin Alkinyl C₂-C₆ ist; C₈-C₁₆-Arylalkyl, worin Aryl C₆-C₁₀-Aryl ist und Alkyl C₁-C₆-Alkyl ist; C₈-C₁₆-Arylalkenyl, worin Aryl C₆-C₁₀-Aryl und Alkenyl C₂-C₆-Alkenyl ist; C₈-C₁₆-Arylalkinyl, worin Aryl C₆-C₁₀-Aryl ist und Alkinyl C₂-C₆-Alkinyl; C₃-C₆-Alkenoyl; C₃-C₆-Alkinoyl; C₉-C₁₆-Arylalkenoyl, worin Aryl C₆-C₁₀-Aryl ist und Alkenoyl C₃-C₆-Alkenoyl ist; C₉-C₁₆-Arylalkinoyl, worin Aryl C₆-C₁₀-Aryl ist und Alkinoyl C₃-C₆-Alkinoyl ist.

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
15. Januar 2004 (15.01.2004)

PCT

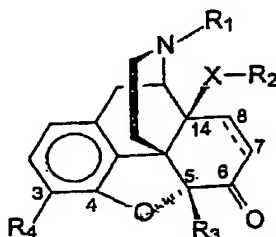
(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/005294 A3

- (51) Internationale Patentklassifikation⁷: **C07D 489/08**,
489/02, 489/04, A61K 31/485, A61P 25/04, 25/20
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/006866
- (22) Internationales Anmeldedatum:
27. Juni 2003 (27.06.2003)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität:
102 29 842.4 3. Juli 2002 (03.07.2002) DE
- (71) Anmelder und
(72) Erfinder: **SCHMIDHAMMER, Helmut** [AT/AT]; Unterbergerstr. 18, A-6020 Innsbruck (AT).
- (72) Erfinder; und
(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): **SPETEA, Mariana** [AT/AT]; Unterbergerstr. 18, A-6020 Innsbruck (AT). **SCHÜTZ, Johannes** [AT/AT]; Hutterweg 6, A-6020 Innsbruck (AT). **GREINER, Elisabeth** [AT/AT]; Mühlenweg 1, A-6082 Patsch (AT). **SCHÜLLNER, Falko** [AT/AT]; Farnweg 2, A-6068 Mils (AT). **SAILER, Bettina** [AT/AT]; Lindenstr. 18, A-6020 Innsbruck (AT). **STÜBEGGER, Kurt** [AT/AT]; Balasius-Hueber-Str. 14, A-6020 Innsbruck (AT).
- (74) Anwalt: **GRÜNECKER, KINKELDEY, STOCKMAIR & SCHWANHÄUSSER**; Maximilianstrasse 58 80538 München (DE).
- (81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,

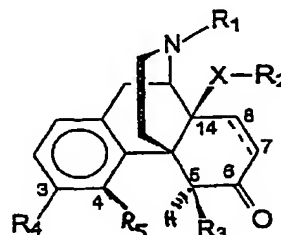
[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: MORPHINAN DERIVATIVES THE QUATERNARY AMMONIUM SALTS THEREOF SUBSTITUTED IN POSITION 14, METHOD FOR PRODUCTION AND USE THEREOF

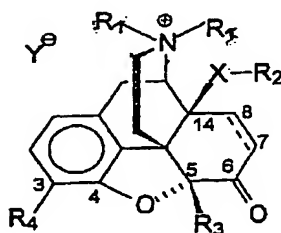
(54) Bezeichnung: MORPHINANDERIVATE UND DEREN QUARTÄRE AMMONIUMSALZE SUBSTITUIERT IN POSITION 14, HERSTELLUNGSVERFAHREN UND VERWENDUNG



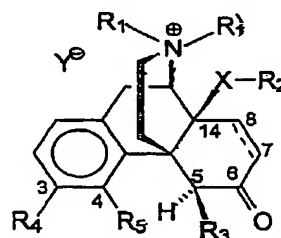
(I)



(Ia)



(II)



(IIa)

(57) Abstract: The invention relates to a class of morphinan compounds and the quaternary ammonium salts thereof, substituted in position 14, which may be used as highly-active analgesics or also as opioid antagonists. The invention further relates to the pharmaceutically-acceptable salts and easily-produced derivatives thereof, a process for production thereof and use thereof in the production of pharmaceutical specialities.

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]



GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen

Recherchenberichts:

13. Mai 2004

- (84) Bestimmungsstaaten (regional):** ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL,

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft eine Klasse von Morphinanverbindungen und deren quartäre Ammoniumsalze substituiert in Position 14, die als hochaktive Analgetika aber auch als Opioidantagonisten verwendet werden können. Die vorliegende Erfindung bezieht sich auch auf deren pharmazeutisch akzeptierbaren Salze und leicht zugänglichen Derivate, auf einen Prozess zu deren Herstellung und deren Verwendung in der Herstellung pharmazeutischer Spezialitäten. (Formeln I, Ia, IA, IAa). R₂: vorbehaltlich der folgenden Definition von X, Wasserstoff C₄-C₆-Alkyl; C₂-C₆-Alkenyl; C₂-C₆-Alkinyl; C₃-C₁₆-(cyclische gesättigte Gruppe)alkyl, worin Alkyl C₁-C₆ ist; C₄-C₁₆-(cyclische gesättigte Gruppe)alkenyl, worin Alkenyl C₂-C₆ ist; C₄-C₁₆-(cyclische gesättigte Gruppe)alkinyl, worin Alkinyl C₂-C₆ ist; C₇-C₁₆-Arylalkyl, worin Aryl C₆-C₁₀-Aryl ist und Alkyl C₁-C₆-Alkyl ist; C₈-C₁₆-Arylalkenyl, worin Aryl C₆-C₁₀-Aryl und Alkenyl C₂-C₆-Alkenyl ist; C₈-C₁₆-Arylalkinyl, worin Aryl C₆-C₁₀-Aryl ist und Alkinyl C₂-C₆-Alkinyl; C₃-C₆-Alkenoyl; C₃-C₆-Alkinoyl; C₉-C₁₈-Arylalkenoyl, worin Aryl C₆-C₁₀-Aryl ist und Alkenoyl C₃-C₆-Alkenoyl ist; C₉-C₁₆-Arylalkinoyl, worin Aryl C₆-C₁₀-Aryl ist und Alkinoyl C₃-C₆-Alkinoyl ist; X ist Sauerstoff, Schwefel oder Methylen; wobei zwischen den Kohlenstoffatomen der Nummern 7 und 8 eine Einfach- oder eine Doppelbindung vorliegen kann, Y⁺ ist I⁺, Br⁺, Cl⁺, OH⁺ oder ein anderes pharmakologisch akzeptierbares Gegenion.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 03/06866

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D489/08 C07D489/02 C07D489/04 A61K31/485 A61P25/04
A61P25/20

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CHENG, C.Y. ET AL.: "N-Cubylmethyl Substituted Morphinoids as Novel Narcotic Antagonists" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 4, no. 1, 1996, pages 73-80, XP002254801 example 2	1,3,5-17
X	GB 1 300 419 A (BUCKETT, W.R.; BOSMAN, H.H.) 20 December 1972 (1972-12-20) * Beispiele, Tabelle *	1,3,5-17
X	EP 0 250 796 A (DU PONT) 7 January 1988 (1988-01-07) * Tabellen *claim 1	1-18
-/--		

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- * & * document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

5 February 2004

Date of mailing of the international search report

24.02.2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Baston, E

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/06866

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	COOP, A. ET AL.: "Delta Opioid Binding Selectivity of 3-Ether Analogs of Naltrindole" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 9, 1999, pages 3435-3438, XP002254802 * Scheme 1 *	1,3,5-17
P,X	SCHÜTZ, J. ET AL.: "Synthesis and Biological Evaluation of 14-Alkoymorphinans. 17. Highly delta Opioid Receptor Selective 14-Alkoxy-Substituted Indolo- and Benzofuromorphinans" J. MED. CHEM., vol. 45, 2002, pages 5378-5383, XP002254803 * Scheme 1, Beispiele 12,14 *	1,3,5-17
X	US 4 272 540 A (RAZDAN RAJ K ET AL) 9 June 1981 (1981-06-09) claim 1	1,3,5-17
A	SCHMIDHAMMER H ET AL: "SYNTHESIS AND BIOLOGICAL EVALUATION OF 14-ALKOXYMORPHINANS. 1. HIGHLY POTENT OPIOID AGONISTS IN THE SERIES OF (-)-14-METHOXY-N-METHYLMORPHI NAN-6-ONES" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, vol. 27, no. 12, 1984, pages 1575-1579, XP001117678 ISSN: 0022-2623 cited in the application * Scheme 1 *	1,3,5-17
A	DE 34 12 727 A (SCHMIDHAMMER HELMUT DR) 17 October 1985 (1985-10-17) cited in the application the whole document	1,3,5-17
X	KLEIN P ET AL: "O3-(2-Carbomethoxyallyl) ethers of opioid ligands derived from oxymorphone, naltrexone, etorphine, diprenorphine, norbinaltorphimine, an naltrindole. Unexpected O3-dealkylation in the opioid radioligand displacement assay" JOURNAL OF MEDICINAL AND PHARMACEUTICAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. EASTON, US, vol. 35, no. 24, 1992, pages 4589-4594, XP002265647 page 4591	1-18
	----- -/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/06866

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	PORTOGHESE P S ET AL: "Synthesis of naltrexone-derived delta-opioid antagonists. Role of conformation of the delta address moiety" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 37, no. 5, 1994, pages 579-585, XP002952991 ISSN: 0022-2623 the whole document -----	1-18
A	EP 0 030 685 A (SISA INC) 24 June 1981 (1981-06-24) claim 1 -----	1-18
X	US 4 390 699 A (BROSSI ARNOLD ET AL) 28 June 1983 (1983-06-28) claim 1 -----	1-18
X	US 4 912 114 A (REVESZ LASZLO) 27 March 1990 (1990-03-27) claim 1 -----	1-18

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 03/06866

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

SEE SUPPLEMENTAL SHEET

As a result of the prior review under R. 40.2(e) PCT,
part additional fees are to be refunded.

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☒ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

The International Searching Authority has determined that this international application contains multiple (groups of) inventions, as follows:

1. Claims 1, 3, 5 to 17 (all in part)

Morphinan derivatives as per formula (I) with an oxygen bridge between positions 4 and 5.

2. Claims 1, 5 to 17 (all in part)

Non-cyclised morphinan derivatives as per formula (Ia) with substitution R5 in position 4.

3. Claims 2, 3 to 16, 18 (all in part)

Pharmaceutical salts of morphinan derivatives as per Formulae (IA) or (IAa).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/06866

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
GB 1300419	A	20-12-1972	CH 549572 A DE 2022899 A1 FR 2051532 A1 NL 7007167 A SE 359093 B US 3828050 A ZA 7003011 A	31-05-1974 19-11-1970 09-04-1971 18-11-1970 20-08-1973 06-08-1974 27-05-1971
EP 0250796	A	07-01-1988	US 4673679 A EP 0250796 A2 JP 62277324 A	16-06-1987 07-01-1988 02-12-1987
US 4272540	A	09-06-1981	CA 1136130 A1 DE 3004170 A1 FR 2455048 A1 GB 2045758 A JP 55143971 A	23-11-1982 04-12-1980 21-11-1980 05-11-1980 10-11-1980
DE 3412727	A	17-10-1985	DE 3412727 A1	17-10-1985
EP 0030685	A	24-06-1981	US 4260617 A DE 3062232 D1 EP 0030685 A2 JP 56092872 A	07-04-1981 07-04-1983 24-06-1981 27-07-1981
US 4390699	A	28-06-1983	NONE	
US 4912114	A	27-03-1990	NONE	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/06866

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D489/08 C07D489/02 C07D489/04 A61K31/485 A61P25/04
A61P25/20

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, PAJ

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	CHENG, C.Y. ET AL.: "N-Cubylmethyl Substituted Morphinooids as Novel Narcotic Antagonists" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, Bd. 4, Nr. 1, 1996, Seiten 73-80, XP002254801 Beispiel 2	1,3,5-17
X	GB 1 300 419 A (BUCKETT, W.R.; BOSMAN, H.H.) 20. Dezember 1972 (1972-12-20) * Beispiele, Tabelle *	1,3,5-17
X	EP 0 250 796 A (DU PONT) 7. Januar 1988 (1988-01-07) * Tabellen *Anspruch 1	1-18
	----- -/-	



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

5. Februar 2004

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

24.02.2004

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2260 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Baston, E

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/06866

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	COOP, A. ET AL.: "Delta Opioid Binding Selectivity of 3-Ether Analogs of Naltrindole" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, Bd. 9, 1999, Seiten 3435-3438, XP002254802 * Scheme 1 *	1,3,5-17
P,X	SCHÜTZ, J. ET AL.: "Synthesis and Biological Evaluation of 14-Alkoxymorphinans. 17. Highly delta Opioid Receptor Selective 14-Alkoxy-Substituted Indolo- and Benzofuromorphinans" J. MED. CHEM., Bd. 45, 2002, Seiten 5378-5383, XP002254803 * Scheme 1, Beispiele 12,14 *	1,3,5-17
X	US 4 272 540 A (RAZDAN RAJ K ET AL) 9. Juni 1981 (1981-06-09) Anspruch 1	1,3,5-17
A	SCHMIDHAMMER H ET AL: "SYNTHESIS AND BIOLOGICAL EVALUATION OF 14-ALKOXYMORPHINANS. 1. HIGHLY POTENT OPIOID AGONISTS IN THE SERIES OF (-)-14-METHOXY-N-METHYLMORPHI NAN-6-ONES" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, Bd. 27, Nr. 12, 1984, Seiten 1575-1579, XP001117678 ISSN: 0022-2623 in der Anmeldung erwähnt * Scheme 1 *	1,3,5-17
A	DE 34 12 727 A (SCHMIDHAMMER HELMUT DR) 17. Oktober 1985 (1985-10-17) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument	1,3,5-17
X	KLEIN P ET AL: "03-(2-Carbomethoxyallyl) ethers of opioid ligands derived from oxymorphone, naltrexone, etorphine, diprenorphine, norbinaltorphimine, an naltrindole. Unexpected 03-dealkylation in the opioid radioligand displacement assay" JOURNAL OF MEDICINAL AND PHARMACEUTICAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. EASTON, US, Bd. 35, Nr. 24, 1992, Seiten 4589-4594, XP002265647 Seite 4591	1-18
	-/--	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/06866

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	<p>PORTOGHESE P S ET AL: "Synthesis of naltrexone-derived delta-opioid antagonists. Role of conformation of the delta address moiety"</p> <p>JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, Bd. 37, Nr. 5, 1994, Seiten 579-585, XP002952991</p> <p>ISSN: 0022-2623</p> <p>das ganze Dokument</p>	1-18
A	<p>EP 0 030 685 A (SISA INC)</p> <p>24. Juni 1981 (1981-06-24)</p> <p>Anspruch 1</p>	1-18
X	<p>US 4 390 699 A (BROSSI ARNOLD ET AL)</p> <p>28. Juni 1983 (1983-06-28)</p> <p>Anspruch 1</p>	1-18
X	<p>US 4 912 114 A (REVESZ LASZLO)</p> <p>27. März 1990 (1990-03-27)</p> <p>Anspruch 1</p>	1-18

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
2. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die Internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese Internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

siehe Zusatzblatt

As a result of the prior review under R. 40.2(e) PCT,
part additional fees are to be refunded.

1. ☒ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser Internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der Internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen enthalten:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☒ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN**PCT/ISA/ 210**

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, dass diese internationale Anmeldung mehrere (Gruppen von) Erfindungen enthält, nämlich:

1. Ansprüche: 1,3,5-17(alle teilweise)

Morphinanderivate gemäss Formel (I) mit
Sauerstoffverbrückung zwischen Position 4 und 5.

2. Ansprüche: 1,5-17(alle teilweise)

Ringoffene Morphinanderivate gemäss Formel (Ia) mit
Substitution R5 in Position 4.

3. Ansprüche: 2,3-16,18(alle teilweise)

Pharmazeutische Salze von Morphinderivaten gemäss Formeln
(IA) bzw. (IAa)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/06866

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
GB 1300419	A	20-12-1972	CH 549572 A	31-05-1974
			DE 2022899 A1	19-11-1970
			FR 2051532 A1	09-04-1971
			NL 7007167 A	18-11-1970
			SE 359093 B	20-08-1973
			US 3828050 A	06-08-1974
			ZA 7003011 A	27-05-1971
EP 0250796	A	07-01-1988	US 4673679 A	16-06-1987
			EP 0250796 A2	07-01-1988
			JP 62277324 A	02-12-1987
US 4272540	A	09-06-1981	CA 1136130 A1	23-11-1982
			DE 3004170 A1	04-12-1980
			FR 2455048 A1	21-11-1980
			GB 2045758 A	05-11-1980
			JP 55143971 A	10-11-1980
DE 3412727	A	17-10-1985	DE 3412727 A1	17-10-1985
EP 0030685	A	24-06-1981	US 4260617 A	07-04-1981
			DE 3062232 D1	07-04-1983
			EP 0030685 A2	24-06-1981
			JP 56092872 A	27-07-1981
US 4390699	A	28-06-1983	KEINE	
US 4912114	A	27-03-1990	KEINE	